

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N° 132

LA MALNUTRITION INTRA-UTÉRINE

**Pronostic somatique et intellectuel
à propos de 80 observations**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 4 Juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BOURGEOIS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Décembre 1943

à ANNECY (74)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

LA MALNUTRITION INTRA-UTÉRINE

**Pronostic somatique et intellectuel
à propos de 80 observations**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 4 Juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BOURGEOIS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Décembre 1943

à ANNECY (74)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

MÉDECINE

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

LA MALNUTRITION INTRA-UTÉRINE

Pronostic somatique et intellectuel
à propos de 80 observations



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 4 juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques BOURGEOIS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Décembre 1943

à ANNECY (74)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552611_0012

U N I V E R S I T E C L A U D E B E R N A R D
=====

- Président de l'Université : J. BOIDIN

- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

- Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.

Sud Ouest - Directeur : Professeur TOLOT L.F.

Lyon Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences pharmaceutiques - Directeur : Mr CARRAZ M. (Maître de Conférences
Agrégé)

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut régional d'éducation physique et sportive :

Président : Professeur GUILLET R.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur FONTANGES.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur : Professeur POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 :

Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

=====

=====

Liste du personnel enseignant de l'Unité

Professeurs titulaires, Professeurs à titre personnel

M. BRUN Jacques	Clinique pneumo-phtisiologique
M. GIRARD Paul	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GUILLEMIN Georges	Clinique chirurgicale
M. LATARJET Michel	Clinique chirurgicale
M. NOTTER Armand	Gynécologie-obstétrique
M. PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et médecine interne
M. ROBERT Jacques	Chaire de génétique médicale
M. TOLOT François	Médecine interne - médecine du travail
M. VACHON Alphonse	Clinique médicale - maladies appareil digestif
M. VINCENT Daniel	Chaire de biochimie appliquée

Professeurs sans chaire

M. COLOMB Daniel	Dermatologie
M. MORET Robert	Biophysique
M. NORMAND Jean	Cardiologie
M. PINET Edouard	Radiologie
M. VALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - virologie

=====

=====

Maîtres de Conférences Agrégés

M. ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
MM. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DUBOIS Paul	Histologie
GILLY Robert	Pédiatrie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
JOUEANCEAUX André	Hémodiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
LEVRAT Roger	Médecine interne
LOMBARD-PLATET Roger	Séméiologie chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie médicale
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RIFFAT Georges	Hygiène
ROCHET Michel	Anatomie pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine interne

=====

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Futur médecin, nous avons assisté impuissant aux progrès de sa terrible maladie.

Préférant la modestie à l'ambition démesurée, la conciliation à l'intransigeance, la pudeur intellectuelle à l'exhibitionnisme, il a marqué ceux qui l'ont connu par son intelligence et sa bonté.

Nous lui devons tout ; nous avons adopté ses idées.

Nous lui dédions ce travail et nous savons qu'il aurait aimé le juger.

Son absence fait ce jour plein de tristesse.

A ceux qui ont soulagé sa souffrance

- Monsieur le Professeur R. TOURAINÉ

*Il nous a accueilli dans son service après avoir soigné
admirablement notre Père.*

Ses qualités humaines nous ont redonné foi en notre métier.

- Monsieur le Docteur A. SAURET

Il est pour nous l'image du Médecin de famille plein de dévouement.

- Au Internes et aux Infirmières qui l'ont aidé.

- A tous les amis qui ont tenu à le réconforter par leur présence.

A celui qui a refusé de le faire

Militaire de haut grade, Médecin sans honneur,

Nous avons promis de ne pas l'épargner.

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-PARENTS

A MA MERE

Elle a tout perdu injustement.

Nous continuerons à la soutenir de notre amour.

A MA FEMME

Elle est notre bonheur.

Elle nous a donné VINCENT et MARIE-PAULE.

La présentation de cette thèse est son oeuvre.

Nous voudrions la remercier... pour tout.

A TOUTE MA FAMILLE, ET BELLE-FAMILLE

Avec notre affection.

A TOUS MES AMIS

Ceux de notre Lycée Saint-Marcellinois.

Ceux de la Faculté, puis de l'Internat.

Ceux de toujours...

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE (Président de Thèse)

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LARBRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BETHIENOD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GILLY

*Une trop grande timidité nous a empêché de leur
témoigner notre profonde admiration, et notre
reconnaissance pour l'enseignement de la Pédiatrie
qu'ils nous ont prodigué au cours de notre Internat.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT "officieux"

Monsieur le Professeur J. MARION (in memoriam)

EXTERNAT officiel

Monsieur le Professeur J. CIBERT

Monsieur le Professeur P. MAGNIN

Monsieur le Professeur A. GUICHARD (in memoriam)

INTERNAT

Monsieur le Professeur R. TOURAINÉ

Monsieur le Professeur P. MONNET et

Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

Monsieur le Professeur Agrégé R. GILLY

Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS et

Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Monsieur le Professeur M. JEUNE

*Nous les remercions de l'accueil qu'ils nous ont
réservé, et nous les assurons de notre profond
respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOURRET

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, et de sa bienveillance envers sa Secrétaire. Il a bien voulu nous accueillir au Laboratoire de Médecine du Travail pour la réalisation pratique de ce travail.

A tous les Assistants et Internes que nous avons connus dans les Services de PEDIATRIE.

Aux Infirmières et à tout le personnel de ces Services.

Aux Secrétaires Médicales dont nous connaissons le dévouement.

"Pour qu'une chose soit intéressante,
il suffit de la regarder longtemps"

G. FLAUBERT

Ce travail n'est pas le nôtre, mais celui d'une
équipe dont nous souhaitons faire partie un jour.

Nous remercions de leur précieuse collaboration :

Madame le Docteur M. FAU

Monsieur le Docteur J.P. LADREYT

Monsieur le Docteur J. GENOUD

Monsieur le Docteur M. SEMPE

Mademoiselle CHEVALIER,

et Madame DIDAY, Psychologues.

I N T R O D U C T I O N

La discordance possible entre un faible poids à la naissance et un âge gestationnel voisin du terme est connue depuis très longtemps. Mais la notion de dysmaturité devant répondre à des critères très stricts et universellement adoptés, ne s'est imposée que depuis une dizaine d'années.

L'intérêt nouveau porté à cette condition, tant par les Obstétriciens que par les Pédiatres, se justifie par :

- La nécessité d'en pénétrer les causes, qu'elles soient maternelles, placentaires ou ovulaires, pour pouvoir lui opposer une prévention efficace.
- La fréquence d'une pathologie néo-natale propre à ce type d'enfants, qu'il faut mieux connaître pour mieux traiter.
- L'importance capitale de sa physiopathologie : comment peut-on aboutir à un retard de croissance intra-utérin ?
Quelle en est la traduction anatomique ?
Cette recherche a permis de progresser dans notre connaissance de la croissance foetale, de la maturation cérébrale en particulier, et des relations foeto-placentaires.
- L'inquiétude récente, née de la constatation de séquelles somatiques et intellectuelles définitives de la malnutrition post-natale précoce (dont nous verrons l'analogie avec la malnutrition foetale, cause possible de dysmaturité) lorsqu'elle a été sévère et durable.

Ainsi, depuis 10 ans, les Pédiatres s'interrogent pour savoir si la dysmaturité, phénomène pathologique dont la fréquence est en augmentation, est susceptible de compromettre définitivement l'avenir somatique et cérébral de l'enfant. Aucune réponse formelle n'a pu être apportée jusqu'à ce jour.

Le but de notre travail, mené à partir du devenir de 80 enfants répondant aux critères de dysmaturité à la naissance, est de vérifier si les craintes formulées sont fondées.

Nous n'avons pas considéré l'ensemble des dysmatures, mais sélectionné ceux dont le retard de croissance intra-utérin était la conséquence d'une malnutrition foetale. Nous avons cherché si, parmi ce type de dysmatures, il était possible de déterminer en période néo-natale ceux dont le pronostic lointain sera réservé.

=====

PREMIERE PARTIE

GENERALITES - DONNEES DE LA LITTERATURE

GENERALITES

I - HISTORIQUE

Si la connaissance d'enfants nés à terme avec un poids trop faible apparaît très ancienne - comme en témoignent les cas "folkloriques" cités par WARKANY (264) (en particulier un enfant nommé Frank Flynn et cité par VIRCHOW en 1883 n'aurait pesé que 900 g à terme) - l'historique de cette condition ne peut être envisagée sans rappeler l'évolution concernant les définitions de la prématurité.

1 - Notion de prématurité - postmaturité - dysmaturité

- YLPPD (284) - et cité par WALKER J. (263), YERUSHALMY J. (282), GHOSH S. (115) - est le premier en 1919 à proposer comme critères d'immaturité le poids de naissance inférieur ou égal à 2.500 g.
- C'est ensuite la première Assemblée Mondiale de la Santé, en 1948, qui adoptera cette définition de la prématurité :

"Un enfant immature est un enfant né vivant, avec un poids de naissance de 2.500 g ou moins. Dans certains pays cependant, ce critère ne pourra pas être appliqué si le poids à la naissance n'est pas spécifié. Un enfant né vivant avec une période de gestation inférieure à 37 semaines, ou reconnu "prématuré", peut être considéré comme l'équivalent d'un enfant immature".

(W.H.O., 1948, cité par DRILLIEN (84 a)).

Un nouveau Comité d'Experts de l'O.M.S. sur la Prématurité, réuni en 1950, décida de maintenir cette définition de la prématurité, malgré de nombreuses objections (en particulier celles de M. LELONG) parce que le poids de naissance était considéré comme le seul facteur objectif pouvant faire l'objet d'études statistiques.

Si cette définition fut généralement adoptée, de nombreux auteurs ne manquèrent pas de souligner dès cette époque qu'elle négligeait la notion de "durée de gestation" et qu'ainsi un nombre important d'enfants nés à terme avec un poids inférieur ou égal à 2.500 g, étaient à tort considérés comme prématurés.

Progressivement, se dégagait l'importance de ces nouveau-nés à terme hypotrophiques qu'il était impossible d'appeler prématurés.

- Dès 1934, ROSANOFF et INMAN-KANE (cités par BARKER (11) distinguent les naissances prématurées des états hypotrophiques.

- En 1947, Mac BURNEY (41, et cité par RUMBOLZ et Mac GOOGAN (220), fait une étude au Samaritan Hospital de Los Angeles, et trouve que sur 6.641 naissances vivantes à terme, 69 enfants pèsent 2.500 g ou moins, soit une fréquence de 1,04 % ; parmi ceux-ci, 8 pesaient 2.000 g ou moins (fréquence de 0,12 %). Il note la fréquence de l'hypertension artérielle maternelle et pose le problème d'une malnutrition par insuffisance placentaire.
- En 1953, RUMBOLZ et Mac GOOGAN (220), ayant recherché la possibilité d'une insuffisance placentaire associée à la naissance à terme d'un enfant petit et mal nutri, rapportent sur une période de 10 ans, 20 grossesses de ce type avec des nouveau-nés pesant 2.000 g ou moins, représentant une fréquence de 0,24 % par rapport à la totalité des naissances (vivantes ou non).
- La même année, SODERLING (240) critique l'assimilation d'un faible poids de naissance à une maturité insuffisante ; il insiste sur la nécessité de trouver des critères de maturité plus précis que les simples mensurations corporelles. Il propose le terme de "pseudo-prématuré" comme appellation des enfants ayant un poids inférieur ou égal à 2.500 g à terme, par l'intermédiaire d'une "malnutrition intra-utérine".
- En 1953, GRUENWALD et CONNELL (119) décrivent le tableau de la "détresse foetale chronique" due à une insuffisance placentaire, à propos de l'observation d'un enfant né à terme au poids de 1.700 g, d'une mère présentant une pré-éclampsie avec pyélonéphrite chronique.
- En 1954, CLIFFORD (63) décrit un syndrome clinique qu'il appelle "post-maturité avec dysfonctionnement placentaire", retrouvé chez 37 enfants qui présentent tous un aspect caractéristique avec perte du vernix, peau très sèche, parcheminée, desquamante.

Il individualise 3 stades cliniques selon qu'il y a ou non des signes associés d'asphyxie in utero, se traduisant par la couleur jaune, méconiale, de la peau, des ongles et du cordon ombilical. Ces enfants sont tous grands et minces, ce qui pour CLIFFORD, prouve qu'ils ont perdu du poids in utero peu de temps avant l'accouchement, en raison de l'incapacité du placenta à assurer une nutrition foetale normale (leur poids n'est cependant pas inférieur à 2.400 g et peut aller jusqu'à 4.100 g).

- La même année, PICK (201) critique la définition de la prématurité sur un seul critère pondéral, et pense que parmi ces nouveau-nés pesant moins de 2.500 g, certains pourraient être petits génétiquement, et d'autres en raison d'une malnutrition.

A propos de 3 observations personnelles (2 nouveau-nés à terme pesant 1.600 et 1.800 g, 1 post-terme de 2 semaines pesant 2.200 g); il envisage la possibilité d'une malnutrition foetale secondaire à des anomalies placentaires. Il rapproche l'aspect de ces enfants de celui décrit par RUMBOLZ et Mac GOOGAN dans le cadre d'une "insuffisance placentaire" et de ceux décrits par CLIFFORD.

Il insiste sur la nécessité d'un examen soigneux du placenta à la naissance, et sur l'importance qu'il y a d'individualiser ces nouveau-nés malnutris des prématurés vrais.

- En 1955, BERGSTROM (27) reprend la distinction entre prématuré et pseudo-prématuré (ce dernier étant un hypotrophique à terme). Il esquisse une étude du degré de maturation des nouveau-nés hypotrophiques qui permettrait de les différencier des prématurés vrais sur des critères physiologiques, ayant pour but de préciser la durée de la grossesse.
- En 1957, JARVINEN (140) essaie de préciser d'une part la fréquence, d'autre part l'étiologie (à travers les relations foeto-placentaires) de l'hypotrophie du nouveau-né vivant à terme.

Pendant les années 1947 à 1954, il recense 55.625 naissances avec poids foetal supérieur à 600 g ; parmi celles-ci, 240 fois la grossesse avait duré au minimum 38 semaines et le poids de naissance était cependant inférieur à 2.500 g, soit une incidence de 0,43 %. Dans 27 cas, le poids était même inférieur ou égal à 2.000 g (soit 0,05 %).

Pour la première fois, sur un groupe aussi important, sont analysées :

+ La répartition par âge gestationnel :

A.G. (semaines)	{	39	40	41	42	43
Nombre de cas	{	30	71	77	30	32

+ La répartition par poids de naissance :

- de 1700 :	6	2000-2090 :	20
1700-1790 :	8	2100-2190 :	26
1800-1890 :	3	2200-2290 :	44
1900-1990 :	10	2300-2390 :	47
		2400-2490 :	76

+ Les circonstances étiologiques avec :

- . la parité : fréquence augmentée de la primiparité par rapport au reste des grossesses de la même clinique.
- . l'âge maternel : aucune différence significative.
- . la pathologie gravidique : 52 toxémies gravidiques de sévérité variable, soit 21,7 % des cas.
- . le sexe de l'enfant : prédominance féminine (140 filles pour 100 garçons).
- . la mortalité néo-natale : 7,9 %

+ Les caractéristiques du placenta de ces enfants hypotrophiques ; ils sont plus petits que ceux des prématurés vrais de même poids et le rapport poids du placenta / poids du foetus est abaissé. L'examen macroscopique révèle un nombre important d'anomalies (infarctus, calcifications...)

Cette étude montre que d'une part les maladies maternelles (la toxémie gravidique), d'autre part les maladies placentaires, peuvent avoir un effet néfaste sur le développement intra-utérin du foetus.

- En 1958, SJOSTEDT et coll. (238) font une étude détaillée des enfants qui présentent, quelle que soit la durée de la gestation, un aspect physique comparable à celui décrit par CLIFFORD. Ils regroupent cette condition particulière sous l'appellation "dysmaturité", terme plus large que celui de post-maturité qui ne concerne normalement que les enfants nés après terme (grossesse prolongée).

A partir de 1.171 nouveau-nés (University Hospital, LUND, Suède) nés entre le 1er janvier 1956 et le 31 mars 1957, ils font une répartition en groupes :

- + stade 0 : enfants prématurés vrais ou normaux à terme, sans signe de dysmaturité ;
- + stade 1 : peau craquelée, parcheminée et desquamante, bras et jambes minces ;
- + stade 0-1 : cas où il y a doute entre 0 et 1 ;
- + stade 2 : signes comparables au stade 1 en plus accentués, avec minceur du tronc, peau, ombilic et ongles légèrement verdâtres ;
- + stade 3 : aspect de grande dystrophie avec maigreur importante, peau desquamante en grands lambeaux jaunâtres comme les ongles par imprégnation méconiale.

Ainsi définie en plusieurs degrés de sévérité, la dysmaturité représente (stades 1, 2 et 3) 16,7 % de la totalité des naissances ; 1,8 % si l'on considère uniquement les formes sévères (stade 2 et 3).

Les stades de dysmaturité 1-2-3 concernent 252 nouveau-nés répartis selon les âges gestationnels suivants (calculés à partir du 1er jour de la dernière période menstruelle de la mère) :

A. G.	{	36	37	38	39	40	41	42	43	44
Nombre	{	1	0	2	14	49	69	63	32	22

Ceci montre l'augmentation de fréquence de la dysmaturité avec la progression de l'âge gestationnel.

Les poids moyens de naissance sont envisagés en fonction de l'âge gestationnel, et il est important de remarquer qu'aucun n'est inférieur à 2.500 g.

La courbe de poids moyenne est comparée entre 39 et 44 semaines pour les groupes dysmatures (1-2-3) et normaux (0, 0-1) : celle des dysmatures est nettement inférieure à l'autre, mais la différence de poids peu considérable (200 g).

La taille des enfants dysmatures ne montre, à âge gestationnel équivalent, aucune réduction significative par rapport aux enfants normaux.

- En 1959, BOWEN et HEPNER (35) après avoir rappelé les principales lésions placentaires mises en évidence dans le tableau de "l'insuffisance placentaire", envisagent les relations de ces lésions avec la croissance post-natale : des lésions sévères correspondent souvent à un enfant hypotrophique à terme, qui conservera son retard de croissance longtemps sinon définitivement.

- En 1961, WARKANY et coll. (264) considèrent que les enfants ayant un poids de naissance égal ou inférieur à 2.000 g, ou ayant un poids de 40 % au-dessous du poids attendu pour leur âge gestationnel, ne doivent pas être appelés prématurés, mais considérés comme des cas de "retard de croissance intra-utérin". Ils ont le mérite d'apporter la première définition de la dysmaturité et de poser les principaux problèmes à résoudre :

- . Ces enfants ont-ils des caractères somatiques spécifiques ?
- . Représentent-ils une entité étiologique et pathologique ?
- . Quelle est la cause de leur retard de croissance foetale ?
- . Quel est leur avenir post-natal, leur développement physique et mental ?

Ils terminent l'analyse de leurs observations (que nous envisagerons plus loin) par la nécessité qu'il y a d'entreprendre de larges études prospectives afin de pouvoir répondre à ces questions.

- La même année, R. NARBOUTON et A. ROSSIER (182) font une étude détaillée des "enfants de faible poids de naissance à terme ou près du terme" (enfants appelés par de nombreux auteurs "débiles à terme").

Ils apportent :

- . d'une part une définition : "Ce sont des enfants nés près du terme dont le poids de naissance est en discordance avec l'âge foetal", insistant sur la nécessité de respecter 2 critères : un poids de naissance inférieur ou égal à 2.000 g, un âge foetal supérieur ou égal à 34 semaines ;
- . d'autre part, les résultats d'une étude prospective détaillée portant sur 309 enfants nés entre le 1.09.54 et le 31.12.59. Ils sont analysés plus loin.
- Egalement en 1961, BLACK (32) envisage l'étude des nanismes intra-utérins (ou nanismes de petit poids de naissance). Un tel diagnostic doit répondre aux critères suivants :
 - . poids de naissance inférieur à 2.050 g,
 - . durée de gestation supérieure ou égale à 38 semaines,
 - . taille inférieure au 3e percentile, aspect harmonieux.

A côté des entités bien reconnues, comme le nanisme à tête d'oiseau de SECKEL, le nanisme à nez camus, le nanisme intra-utérin avec dysostose crânio-facio-mandibulaire de RUSSEL-SILVER, il envisage un groupe particulier attribué à une perturbation en fin de grossesse, le nanisme des jumeaux, dont il rapporte un cas (jumeaux de 1.390 g et 2.660 g). Le nanisme du 2ème jumeau peut être rapproché de celui des "débiles à terme" (naissances uniques) car il fait envisager la réalité d'une dysfonction placentaire. Dans les deux cas, il s'agit d'enfants dysmatures par troubles de la nutrition intra-utérine.

2 - Notion d'enfant de petit poids de naissance ("Low birth weight")

Ainsi, entre 1950 et 1961, toutes ces études viennent critiquer la définition de la prématurité sur le seul critère d'un poids de naissance égal ou inférieur à 2.500 g ou d'un âge gestationnel inférieur ou égal à 37 semaines.

ils ont été appelés pseudo-prématures, dysmatures, post-matures, etc.

ils ont été appelés pseudo-prématures, dysmatures, post-matures, etc.

ils ont été appelés pseudo-prématures, dysmatures, post-matures, etc.

A côté des prématurés - enfants qui ne sont pas restés assez longtemps in utero, mais dont la croissance foetale a été normale - s'individualise un groupe d'enfants dont la croissance ne s'est pas faite normalement : ils ont été appelés pseudo-prématurés, dysmatures, post-matures, hypotrophiques ou débiles à terme, retard de croissance intra-utérin, petits pour l'âge gestationnel ("small for date ; "light for date").

Il apparaît alors que la définition de la prématurité est inadéquate car elle recouvre 2 types d'enfants fondamentalement différents, dont les poids de naissance peuvent être identiques mais dont les âges gestationnels ne s'accordent pas (les prématurés vrais ont à poids égal un âge gestationnel nettement inférieur). Ainsi, sur 400.000 naissances vivantes entre 1957 et 1959 à New-York, 45 % des enfants pesant 2.500 g ou moins à la naissance sont d'un âge gestationnel de 37 semaines ou plus.

Ni le critère du poids, ni le critère de l'âge de gestation, envisagés isolément, ne permettent de définir la prématurité. L'O.M.S. en 1961 (288), et P. GRUENWALD (123) recommandent de ne plus appeler "prématurés" les enfants dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 2.500 g, mais de leur réserver le terme d'enfants de petit poids de naissance (Low birth weight). Cette modification a eu l'intérêt de montrer qu'il était nécessaire d'envisager le poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel, puisque le terme de prématuré devenait réservé aux nouveau-nés de poids inférieur ou égal à 2.500 g et d'âge gestationnel inférieur ou égal à 37 semaines.

A partir de cette date, la confusion engendrée par la définition de la prématurité ne fut pas entièrement levée car de nombreux auteurs publièrent des études analytiques sans y introduire la notion de croissance intra-utérine (poids rapporté à l'âge gestationnel).

D'autres publications apportant cette distinction purent établir des comparaisons entre prématurés vrais et enfants de faible poids de naissance pour un âge gestationnel déterminé. Il apparut que les problèmes pathogéniques et néo-nataux étaient fondamentalement différents entre ces deux groupes.

L'Académie Américaine de Pédiatrie (289) (Comité sur le fœtus et le nouveau-né) envisagea en 1967 une nomenclature qui devait tenir compte de la durée de gestation, du poids de naissance et de la croissance intra-utérine, mais aucun terme international ne fut définitivement adopté pour nommer les enfants ayant souffert d'un retard de cette croissance.

L'importance de cette entité n'étant plus à discuter, il faut envisager quels sont actuellement les critères qui permettent d'affirmer qu'un nouveau-né a subi une perturbation de sa croissance in utero ?

II - CRITERES DE SELECTION DU DYSMATURE

A - L'établissement des courbes de croissance intra-utérine

1 - Le poids de naissance : critère d'âge gestationnel ?

Pendant très longtemps, comme nous l'avons vu, le seul critère objectif pour apprécier la croissance foetale in utero fut le poids de naissance. Des moyennes de poids de naissance furent dès lors établies, dans de nombreux pays, pour des durées de gestation connues avec certitude. Le but de ce travail était de permettre, connaissant le poids de naissance d'un nouveau-né dont le degré de maturité ne pouvait être autrement apprécié, d'en déduire automatiquement l'âge gestationnel.

Les multiples publications entre 1950 et 1961, engendrées par la critique de la définition de la prématurité, montrèrent très vite qu'à un poids de naissance donné, ne correspondait pas obligatoirement un âge gestationnel très précis puisqu'un poids de 2.500 g pouvait aussi bien correspondre à un prématuré de 35 semaines qu'à un nouveau-né à terme de 40 semaines ayant subi un retard de croissance foetale. Les standards de poids de naissance publiés pouvaient donc être faussés si les enfants hypotrophiques à terme étaient inclus dans le calcul statistique du poids moyen à la naissance pour une grossesse de durée physiologique.

Des études plus récentes se sont attachées à étudier la valeur des critères anthropométriques comme indice de maturité des nouveau-nés, à la lumière des connaissances récentes sur les dysmatures.

PARMELEE et MINKOWSKI (197) en 1964, sont les premiers à analyser la valeur des paramètres physiques (taille, poids et périmètre crânien) de manière statistique par le calcul des coefficients de corrélation ; ils trouvent que :

- Les coefficients des différentes mensurations entre elles sont très satisfaisants, permettant de déduire d'une seule mesure la valeur présumée des autres.
- Les coefficients de corrélation de chaque mesure avec l'âge gestationnel ne dépassent pas 0,55 à 0,59. Des trois mesures, c'est le périmètre crânien qui apporte la plus grande corrélation (0,59).
- La combinaison de 2 ou 3 de ces mesures ne permet pas de gagner en exactitude dans la prédiction de l'âge gestationnel. Ils montrent ainsi qu'il existe une relation significative entre les mesures de la croissance des enfants et leur âge gestationnel, mais que cette relation peut être en défaut.

R.L. NAEYE (179) en 1966 montre que parmi les mesures anthropométriques particulières aux enfants hypotrophiques, la taille est un meilleur guide que le poids de naissance pour l'estimation de l'âge gestationnel ou de la maturité : elle est en effet plus proche des valeurs normales pour l'âge.

Ceci n'est cependant vrai que pour une partie des retards de croissance intra-utérins. Chez ceux-ci, le périmètre crânien serait plus en corrélation avec l'âge gestationnel qu'aucune autre mesure anthropométrique connue.

Mac LEAN et USHER (165) étudient 7 mesures anthropométriques (en particulier la taille, les périmètres crânien, thoracique et abdominal) chez 61 enfants répondant aux critères de retard de croissance intra-utérin, par comparaison avec les valeurs normales moyennes et leurs écarts types établis par STREETER en 1920. Les résultats sont les suivants :

- à âge gestationnel comparable (de 36 à 42 semaines), toutes les mensurations sont plus faibles chez les enfants hypotrophiques ; elles sont semblables à celles d'enfants moins matures de même poids de naissance.
- seuls le tour de cuisse et l'épaisseur du pli cutané mesurant la croissance des tissus mous, sont plus petits chez les enfants hypotrophiques que chez des enfants normaux de même poids de naissance ; encore y a-t-il un chevauchement important des résultats.

O. FINNSTROM (105) étudie la valeur de 5 mesures physiques à la naissance, comprenant le poids, la taille, le périmètre crânien, les diamètres occipito-frontal et bi-pariétal, sur une population de 174 nouveau-nés (88 garçons et 86 filles) d'âges gestationnels établis avec certitude allant de moins de 33 semaines à plus de 42 semaines, et dont les poids à la naissance varient de moins de 1.500 g à plus de 4.500 g.

Tous ces nouveau-nés sont ensuite classés selon leur poids pour leur âge gestationnel en :

- . croissance normale : 111,
- . retard de croissance intra-utérin : 48, dont 18 sévères,
- . croissance excessive : 9.

Deux groupes témoins sont utilisés pour les comparaisons avec les 18 enfants dont le retard de croissance intra-utérin est sévère :

- . un groupe de 18 enfants à terme, de poids normal (3.399 g)
- . un groupe de 18 prématurés de même poids que les enfants petits pour leur âge gestationnel (2.134 g).

L'utilisation de la méthode statistique permet à l'auteur de montrer que les coefficients de corrélation avec l'âge gestationnel ne sont pas excellents ; très mauvais pour les deux diamètres du crâne (0,65 occipito-frontal et 0,56 bi-pariétal), mauvais pour les poids et taille (0,72 et 0,71), légèrement meilleurs pour le périmètre crânien (0,78). La limite de confiance de 95 % est calculée pour chaque paramètre : le poids de naissance ne permet d'établir l'âge gestationnel qu'avec une approximation de + ou - 28,9 jours, la taille de + ou - 29,7 jours et le périmètre crânien de + ou - 26,1 jours.

L'utilisation conjointe du poids et de la taille n'améliore pas la limite de confiance (+ ou - 28,6 jours).

Seul, le périmètre crânien peut apporter une aide dans l'estimation de la maturité, à condition d'être utilisé avec d'autres méthodes.

Ces quatre études montrent définitivement que l'anthropométrie seule (et en particulier le poids de naissance) est inapte à fournir un critère de maturation précis qui permette de distinguer les nouveau-nés ayant subi un retard de croissance foetale, des enfants prématurés vrais de même poids de naissance. Les mesures physiques ne peuvent être utilisées qu'en relation avec l'âge gestationnel, ce qui justifie l'établissement de courbes de développement intra-utérin.

2 - L'utilité des courbes de développement intra-utérin

Ces courbes ont pour but d'étudier l'évolution du poids, de la taille, du périmètre crânien (parfois) en fonction de la durée de gestation. Elles reposent d'emblée sur la validité du calcul de l'âge gestationnel.

a) Estimation de l'âge gestationnel calculé

Il s'agit d'établir avec la plus grande précision la durée de séjour du fœtus in utero.

Les médecins français calculent le terme théorique en ajoutant 15 jours au dernier jour de la dernière menstruation, puis en comptant 4 mois. Une grossesse normale, ainsi définie, dure 273 jours +/- 14, soit 39 semaines. Il s'agit donc là d'un âge conceptionnel ou âge gestationnel vrai (à l'erreur près due à l'incertitude de la date de l'ovulation autour du 15^e jour théorique du cycle).

Les médecins anglais et américains ont voulu "simplifier" en faisant débiter la gestation au 1^{er} jour de la dernière période menstruelle. Ainsi déterminée, la durée de vie foetale est de 41 semaines. Il s'agit alors d'un âge post-menstruel, mais que la force de l'habitude a confondu avec le terme d'âge gestationnel.

Le terme d'âge post-menstruel prête lui-même à confusion car s'il est employé par certains comme synonyme de l'âge gestationnel (américain), d'autres le réservent à l'âge de l'enfant au moment où il est examiné (âge gestationnel + âge écoulé entre la naissance et la date de l'examen, encore appelé âge post-conceptionnel).

Selon que les auteurs utilisent l'une ou l'autre notation, il faudra faire une correction de deux semaines pour pouvoir comparer leurs études ; le problème étant parfois compliqué par l'utilisation d'un âge post-menstruel en jours (par exemple : 280 jours = 40 semaines, équivalent à 38 semaines en notation française traditionnelle).

Tableau de PARMELEE et MINKOWSKI (197)

Equivalence des "âges gestationnels"

Jours	Semaines	Mois (LMP)	2 semaines après la LMP
182	26	6	
196	28		
197		6 1/2	6
203	29		
210	30		
213		7	6 1/2
217	31		
224	32		
228		7 1/2	7
231	33		
238	34		
244		8	7 1/2
245	35		
252	36		
259	37		
260		8 1/2	8
266	38		
273	39		
274		9	8 1/2
280	40		

(L M P = Last menstrual period)

Comme l'estimation de la durée de gestation est faite en âge post-menstruel dans l'ensemble des courbes de développement intra-utérin, nous en discuterons la validité.

L'ensemble des critiques portées contre l'estimation de la durée de gestation (A.G.) peuvent se résumer ainsi :

- Dans toute étude portant sur un échantillon important de nouveau-nés, l'absence de connaissance de la dernière menstruation est inévitable et tient au fait que les mères n'ont parfois pas de souvenir précis de cette date.

Le pourcentage de mères entrant dans ce groupe varie selon les études de 1 % (chiffre cité par Van den BERG en 1968, 24) à 40 % ; il dépendrait, selon certains auteurs, du niveau socio-économique et intellectuel de la population envisagée.

- Il est bien établi qu'il peut survenir de pseudo-menstruations en début de grossesse qui peuvent faire sous-estimer l'âge de la grossesse.
- L'irrégularité des cycles chez certaines femmes crée une approximation supplémentaire tenant à l'impossibilité de situer l'ovulation.
- L'utilisation de contraceptifs oraux a apporté une source nouvelle d'erreur et rend parfois impossible l'utilisation de la dernière menstruation comme point de départ du calcul.

Pour toutes ces raisons, l'estimation de l'âge gestationnel sur la seule date de la dernière menstruation est discréditée, et malgré l'optimisme de L.O. LUBCHENCO (160) qui pense qu'avec une meilleure éducation sexuelle les dates de la dernière période menstruelle et même de l'ovulation pourront être connues avec certitude, il est indispensable de ne retenir que les âges gestationnels répondant à de strictes conditions :

- souvenir exact, et non changeant en cours de grossesse, de la date du premier jour des dernières règles ;
- cycles menstruels précédant la gestation parfaitement réguliers ;
- absence de toute hémorragie pendant les 2 mois suivant la dernière menstruation ;
- s'il y a eu utilisation de contraceptifs oraux, nécessité d'au moins une menstruation spontanée avant la grossesse ;
- confirmation par un examen obstétrical précoce de la durée de gestation calculée avec la hauteur utérine (et le volume utérin) ;
- si possible, connaissance du temps écoulé entre la dernière période menstruelle et la perception par la mère des premiers mouvements fœtaux.

Ce critère supplémentaire a été testé par RAWLINGS (210) chez 291 primigestes et 165 multigestes : mouvements fœtaux perçus pour la première fois respectivement à 19 semaines + ou - 5 jours, et 18 semaines + ou - 3 jours. Il conclut que la date de perception des premiers mouvements fœtaux augmente l'exactitude de l'estimation de la durée de gestation.

Quoi qu'il en soit, et malgré ces précautions, il existe une erreur inévitable évaluée à + ou - 1 semaine (FINNSTROM), + ou - 2 à 3 semaines pour CASAER.

b) Différentes courbes de croissance intra-utérine

En plus des difficultés inhérentes au calcul précis de l'âge gestationnel, ceux qui ont voulu établir des courbes de croissance fœtale se sont heurtés au problème suivant : la population normale in utero n'est pas utilisable pour des mesures longitudinales. Les estimations de la croissance fœtale ne peuvent être basées que sur l'observation d'enfants nés à des moments variables pendant la grossesse, introduisant un biais insurmontable.

Néanmoins, actuellement, de multiples courbes de croissance staturale et pondérale (plus rarement de périmètre crânien) sont proposées tant à l'obstétricien qu'au pédiatre :

- YLPPD (284), 1919, cité par PARMELEE (197) et LUBCHENCO (158).
- STREETER en 1920 a été le premier à réunir les informations indispensables à la construction des courbes (246).
- SCAMMON et CALKINS, 1924-1929, cités par LUBCHENCO (158).
- HOSEMANN en 1948 donna les valeurs standards de poids et de taille correspondant à chaque semaine d'âge gestationnel de 22 à 40 semaines (échelles horizontales représentées dans l'article de KUNNAS (149).

- Mac KEOWN et GIBSON, 1951, cités par Mac DONALD (79).
- Mac KEOWN et RECORD, 1953, (cités par SILVERMAN, 235) insistent déjà sur le fait que la prise pondérale du fœtus par semaine est maximum à partir de la 30^e semaine, et jusqu'à la 36^e semaine où s'amorce une décélération.
- L.O. LUBCHENCO établit en 1963 (158) des courbes pondérales à partir de nouveau-nés vivants de 24 à 42 semaines d'âge gestationnel, en utilisant la distribution en percentiles.

Ces courbes sont établies à partir de 5.635 enfants nés entre juillet 1948 et janvier 1961 à DENVER, Colorado, séparément pour les garçons et les filles, montrant un avantage pondéral moyen de 100 g pour les premiers. Cet écart est tenu pour négligeable et les deux courbes sont combinées en une seule et définitive.

LUBCHENCO remarque déjà :

- . que le poids moyen à 40 semaines de son échantillon (3.230 g) est inférieur à la moyenne nationale américaine (3.340 g), et aux chiffres moyens de GRUENWALD (3.318 g) et Mac KEOWN (3.434 g) ;
- . que la croissance des jumeaux est particulière : elle suit le percentile 50 % jusqu'à la 34^e semaine, puis elle diminue progressivement pour atteindre à 42 semaines le percentile 10 %.

Connaissant avec précision l'âge gestationnel, cette courbe permet de savoir si la croissance pondérale fœtale a été normale : par principe sera considéré comme enfant hypotrophique ou malnutri, celui dont le poids de naissance se situe au-dessous du 10^e percentile pour son âge gestationnel.

Cette courbe sera complétée en 1966 (159) par les premières courbes publiées, de croissance en taille et périmètre crânien (et de l'évolution du rapport poids/taille) selon la distribution en percentiles.

Il faut souligner que les auteurs ont exclu les enfants de race non caucasioïde, les enfants nés avec une pathologie particulière (anencéphalie, hydrocéphalie, nouveau-né de mère diabétique, anomalies congénitales multiples) et certains dont le poids ne paraissait pas "physiologique" pour l'âge gestationnel.

Dès lors, apparaissent de nombreux travaux établissant des courbes de développement intra-utérin dans différents pays et nous ne citerons que les principales courbes, mentionnant au passage les améliorations apportées, qui vont toutes dans le sens d'une complexité croissante

- Les courbes anglaises de 1958 (rapportées par BUTLER et ALBERMAN, 44) ("National birth day trust's perinatal mortality survey"), sont utilisées par DAVIES (73). Dans le même pays, il faut signaler :
 - . Les courbes établies à Newcastle (NELIGAN, 184) selon la méthode des percentiles, adaptées à ce type de travail car les poids de naissance ne sont pas normalement distribués à tous les âges gestationnels.
 - . Les courbes utilisées par WALKER en 1967 (263).

- Le travail de GRUENWALD (120, 124, 126) présente un intérêt particulier :

- Etablissement de courbes personnelles à partir de 12.500 naissances consécutives au Sinai Hospital de Baltimore (comparées avec les courbes de 1961 établies par le même auteur à partir de 1.232 enfants seulement, séparés en 2 groupes : vivants et matériel d'autopsie).

L'auteur constate un phénomène particulier entre la 28^e et la 36^e semaine : pour chaque semaine, la distribution pondérale accuse deux pics, le deuxième moins important ayant un poids de naissance moyen supérieur au premier.

L'analyse des résultats permet de montrer que le deuxième pic est dû à la présence d'enfants dont l'âge gestationnel a été sous-estimé du fait d'erreurs concernant la chronologie de la dernière période menstruelle.

Il est donc nécessaire de ne pas tenir compte de ce deuxième pic d'enfants, ce qui permet d'établir des "courbes corrigées".

- Comparaison des diverses courbes déjà publiées à l'époque, apportant la preuve qu'une courbe n'est valable que dans un pays et pour une population bien définie.

Ainsi, à 44 semaines, le poids moyen le plus bas est trouvé dans une population noire indigente (courbes de KALTREIDER), le plus élevé est celui de la population suédoise étudiée par LINDELL en 1956.

La majorité des autres courbes publiées se trouvent à mi-chemin entre ces extrêmes, sauf celle de LUBCHENCO située peu au-dessus de la courbe la plus basse.

- Ceci permet d'emblée d'établir une corrélation entre le niveau des courbes et l'état socio-économique, nutritionnel et médical de l'échantillon de population étudié.

Pour l'auteur, les facteurs socio-économiques priment les facteurs raciaux (génétiques) quant à leur action sur le poids de naissance.

GRUENWALD (125) apportera la preuve de l'influence des facteurs d'environnement sur la croissance foetale humaine par une étude comparée des courbes japonaises de 1945-46 et 1963-64 : cette étude montre, pour la seconde période, une amélioration du poids moyen à chaque âge gestationnel à partir de la fin du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

- Il précise d'autre part l'influence particulière de certains facteurs survenant pendant la grossesse : ils entraînent, à un moment bien déterminé, un écartement par rapport à la courbe moyenne normale. Ce retard commence à 33 semaines en cas de gémellaire, à 35 ou 36 semaines en cas de tabagisme ou de niveau socio-économique défavorable.

Une question reste sans réponse : est-ce qu'une courbe se détachant de la normale plus précocément au cours de la gestation indique un risque de pérennisation d'une croissance anormale ?

- Enfin, GRUENWALD suggère que ses courbes soient utilisées pour savoir si la croissance prénatale a été adéquate.

De nombreux travaux ont proposé qu'un poids de naissance inférieur à 2 déviations standard de la moyenne pour un âge gestationnel donné, constitue la définition d'un retard de croissance intra-utérin.

Cette courbe théorique de -2 DS n'est pas superposable au 10e percentile d'autres courbes (LUBCHENCO en particulier) mais au 3e percentile. Elle définit donc un critère plus sévère de sélection des hypotrophiques.

- En 1966, BATTAGLIA et coll. (12) comparent les courbes de Denver, New-York à celles qu'ils établissent à Baltimore.
- NAEYE et coll. (178) publient en 1966 les premières (et qui restent les seules) courbes de développement pondéral intra-utérin concernant les jumeaux, en séparant les gémellaires mono et di-choriales.

Dans le premier cas, ils constatent que les jumeaux sont plus petits et qu'ils présentent une plus grande variation de poids de naissance pour une même paire.

En 1969, les auteurs du British Perinatal Survey (44) publient les courbes pondérales en fonction de l'âge gestationnel des jumeaux, mais la distribution en percentiles n'est pas envisagée.

- En 1964, PARMELEE et MINKOWSKI (137) présentent les premières courbes issues d'une population française : 1.535 prématurés (744 garçons et 791 filles) de la Maternité de l'Hôpital Baudelocque à PARIS.

Les courbes de poids, taille et périmètre crânien sont présentées en percentiles, en fonction de l'âge conceptionnel vrai (terminologie française) exprimé en mois, pour les garçons et les filles.

Une courbe utilisable sans notion de sexe en est déduite.

Les auteurs insistent sur le fait que ces courbes ne sauraient être utilisées pour la population française en général, car elles n'intéressent que des enfants admis en Centre de Prématurés, ce qui explique qu'à 8 mois/8 mois 1/2, le poids de naissance moyen soit inférieur à celui trouvé par LUBCHENCO.

- En 1968, THOMSON et coll. (250) apportent de nouvelles améliorations, à partir de l'analyse de 52.004 naissances uniques d'ABERDEEN entre 1948 et 1964, provenant d'une population urbaine homogène.

Dans 10 % des cas, il y a impossibilité de déterminer l'âge gestationnel ; et par ailleurs, sont exclus les enfants mort-nés macérés ou nés malformés, ce qui limite à 46.703 les naissances exploitables.

Trois constatations sont particulièrement intéressantes :

- L'effet du sexe foetal : il n'y a aucune différence de croissance entre les sexes jusqu'à 33 semaines, date à laquelle les garçons prennent un poids supérieur (jusqu'à 150 g au moment du terme).
La différence ne peut être fournie par un potentiel de croissance propre à chaque sexe, ni par l'environnement foetal, et il faut sans doute faire intervenir une différence de sécrétion hormonale.
- L'effet de la parité : les enfants premier-nés sont plus légers que les suivants à tous les âges gestationnels (les différences sont toutefois plus importantes aux âges gestationnels les plus précoces).

- L'effet de la taille maternelle : les mères les plus grandes et les plus lourdes ont de plus gros enfants que les mères plus petites et plus légères (une mère de 170 cm pesant 75 kg a un enfant pesant généralement 750g de plus que celui d'une mère de 150 cm pesant 40 kg).

Les auteurs concluent à la nécessité d'utiliser des courbes spécifiques pour la parité aussi bien que pour le sexe. Ils proposent un modèle dans lequel un seul percentile est remplacé par trois lignes :

- une ligne centrale ne respectant ni sexe ni parité,
- une ligne inférieure pour la première naissance fille,
- une ligne supérieure pour les naissances mâles secondes ou ultérieures.

L'application de telles corrections est susceptible de modifier la situation d'un poids de naissance sur les percentiles, comme l'illustre l'exemple cité par THOMSON (252) :

une fille première née de 37 semaines se situe sur le 10^e percentile de courbes standards pour toutes les naissances, entre le 10^e et le 25^e si l'on utilise une courbe respectant parité et sexe, sur le 50^e percentile si, de plus, la taille maternelle est prise en compte.

Ceci paraît important pour la sélection des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin.

- En 1969, USHER et Mac LEAN (258) étudient la croissance intra-utérine de 300 enfants nés entre 25 et 44 semaines de gestation, au niveau de la mer à MONTREAL (Canada), à partir du poids et de 7 autres mesures (taille, périmètre crânien, thoracique et abdominal, tour de cuisse, longueur du pied et épaisseur du pli cutané).

Ils établissent les différentes courbes correspondantes en fonction de l'âge gestationnel : valeurs moyennes et + ou - 2 déviations standards (-2 DS correspondant au 3^e percentile de LUBCHENCO ou à - 25 % du poids normal).

Par ailleurs, ils présentent les courbes en fonction du poids de naissance pour le périmètre crânien, la différence périmètre crânien - thoracique et la taille, enfin la courbe du périmètre crânien en fonction de la taille.

Ils discutent la validité des courbes de croissance foetale, compte tenu des difficultés d'estimation de l'âge gestationnel, et ils comparent leurs résultats à ceux de Denver et New-York.

- La même année, BAZSO (17) compare les courbes qu'il a obtenues dans la population de DEBRECEN (Hongrie) avec celles de DENVER : il montre qu'aux 10^e, 25^e, 50^e, 75^e et 90^e percentiles de Denver correspondent les 4^e, 19^e, 45^e, 70^e et 85^e percentiles, et à partir de cette relation, il propose une méthode mathématique utilisable pour comparer les percentiles du poids de naissance de populations foetales d'ethnies différentes.

- En 1970, STERKY (242) publie les courbes obtenues en Suède à partir de 58.984 naissances (dont 54,4 % de garçons) entre le 1er juillet 1956 et le 30 juin 1957.

Ces courbes, poids et taille, sont données séparément pour garçons et filles avec la moyenne, le 10^e percentile et la courbe correspondant à - 2 déviations standard.

- La même année, TANNER (248, 249) présente les courbes de poids et taille établies à partir de THOMSON, en n'utilisant que la partie comprise entre 32 et 42 semaines (âge gestationnel exprimé en semaines complètes) : sur les graphiques, un système permet de repérer les percentiles valables pour les premier-nés et ceux utilisables pour les naissances suivantes ; par ailleurs, un graphique est construit permettant de faire les corrections en rapport avec la taille et le poids de la mère.

- En 1970, à son tour BABSON (9) envisage lui aussi le problème des courbes de développement intra-utérin à partir de 40.000 naissances de PORTLAND (Oregon) entre 1959 et 1964, issues d'une classe sociale moyenne.

Outre la courbe pondérale qu'il obtient dans cet échantillon entre 26 et 44 semaines, présentée en percentiles (jusqu'au 5^e), il a établi :

- . le pourcentage de naissances rencontré à chaque âge gestationnel (pic maximum = 40 % à 40 semaines) ;
- . la distribution des courbes de poids de naissance en fonction de 2 semaines combinées d'âge gestationnel (exemple : pourcentage de tel poids de naissance trouvé à 28-29 semaines).

Plus l'âge gestationnel considéré est précoce, plus la courbe de distribution est étroite et pointue ; par contre, à 40-41 semaines la courbe montre une dispersion considérable des poids rencontrés.

Enfin, il compare ses percentiles avec ceux des courbes de Baltimore (GRUENWALD) et Denver (LUBCHENCO) qui se situent nettement au-dessous : le 10^e percentile de Denver et Baltimore tend après 31 semaines à rejoindre le 5^e de Portland.

- KLOOSTERMAN (146) la même année, analyse les courbes obtenues à Amsterdam à partir de 80.000 naissances entre 1931 et 1967 (sans exclure les malformations congénitales, les enfants de mère diabétique).

Il fait les mêmes constatations que THOMSON : les garçons sont, à partir de la 24^e semaine, plus lourds que les filles ; les enfants de mères multipares deviennent plus lourds que ceux de primipares. L'explication fournie pour ce dernier phénomène tient compte de la capacité fonctionnelle nutritive du placenta : celle-ci serait meilleure pour une troisième grossesse.

- En 1971, LEROY et LEFORT (154) reprennent le problème des courbes de croissance foetale françaises :

Considérant que les chiffres de LUBCHENCO ne sont pas applicables en France, et qu'ils ont été établis d'une manière critiquable (élimination systématique de tout enfant ayant des caractéristiques staturo-pondérales élevées, même si la date des dernières règles est certaine, et que les naissances s'étalent sur une trop longue période (07/1948 - 01/1961),

ils construisent des courbes pondérales à partir de 18.122 naissances, staturales à partir de 15.597 naissances, provenant de 21 maternités (entre le 1.01.69 et le 1.12.70), dont le niveau socio-économique de recrutement est représentatif de la population nationale.

Dans ces conditions, le 10e percentile de LUBCHENCO correspond au 3e-4e percentile des courbes françaises.

Il n'y a malheureusement pas de courbes pour le périmètre crânien.

Le nombre croissant de publications consacrées à l'évolution de la croissance foetale en fonction de l'âge gestationnel se justifie par l'importance capitale qu'il y a à bien connaître une "norme" afin de pouvoir délimiter les différents types de croissance pathologique.

En fonction de ce but à atteindre, les courbes trop complexes (faisant appel à de multiples corrections selon la parité, la taille, le poids maternel) nous paraissent inutilisables "en routine".

c) Utilisation des courbes de croissance foetale comme critère de dysmaturité

Malgré le nombre important de courbes proposées, les principes permettant de définir la dysmaturité sont identiques.

- Est défini comme dysmature tout nouveau-né, quel que soit son âge gestationnel, dont le poids de naissance sort des limites normales des courbes.

S'il s'agit de courbes en percentiles, sera considéré comme dysmature tout enfant dont le poids à la naissance est au-dessus du 90e percentile ou au-dessous du 10e percentile.

- Il y a donc d'emblée 2 types de dysmatures :

- . ceux dont la croissance pondérale est supérieure à la normale ("large for date" des anglo-américains) ;
- . ceux dont la croissance pondérale est inférieure à la normale ("small for date" ou retard de croissance intra-utérin).

Dans ces deux catégories "pathologiques", les enfants peuvent être nés à terme, avant ou après terme. Il convient donc de fixer les limites de ces trois subdivisions.

En prenant pour base la nomenclature américaine de l'âge gestationnel (c'est-à-dire en réalité l'âge menstruel), et comme règle de ne parler qu'en semaines complètes comme l'a recommandé l'O.M.S. en 1967 (289) (36 semaines = 36 + 0 jour/7 jusqu'à 36 + 6 jours/7 inclus) :

DEVELOPPEMENT PONDERAL INTRA-UTERIN (LUBCHENCO)

Limites du retard de croissance intra-utérin

DYSMATURITE = soit excès de croissance
soit retard de croissance

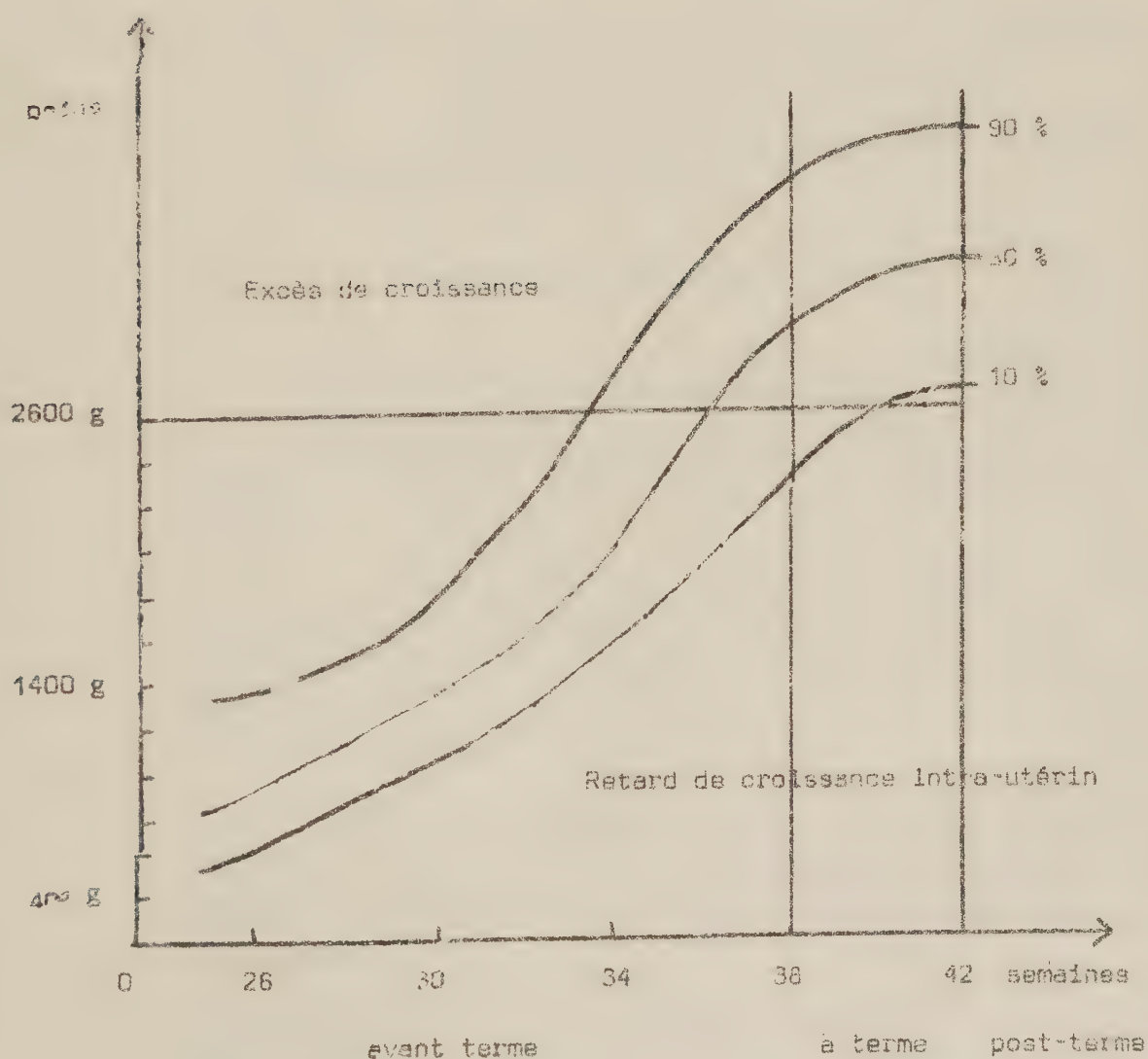


FIGURE 1

- Le nouveau-né à terme a 41 semaines, mais la zone du terme va de 38 à 42 semaines.
- Le prématuré a toujours un âge gestationnel inférieur à 38 semaines.
- Le postmaturé a toujours plus de 42 semaines.

Au total, il existe donc 3 groupes différents selon l'âge gestationnel (prématuré, à terme, post-terme) et 3 groupes possibles selon le type de croissance (croissance normale, hypotrophique, croissance exagérée), permettant 9 combinaisons.

Limites de ces définitions : elles sont très nombreuses.

- concernant l'âge gestationnel :

- L'accord n'est pas fait sur la nomenclature internationale et une partie des auteurs situent le terme de 37 à 41 semaines ; pour eux la prématuration s'arrête donc à 36 semaines + 6 jours.
- L'impossibilité de déterminer la date des dernières règles, dont nous avons vu la fréquence, rend inutilisable ces courbes à moins d'avoir recours à d'autres critères fiables de maturation.

En aucun cas, on ne doit utiliser les courbes en cherchant à définir l'âge gestationnel à partir du poids de naissance (et même des autres critères anthropométriques).

- concernant les critères de l'hypotrophie : aucun accord international ne s'est fait :

- sur les appellations::certains utilisent le mot dysmaturité dans un sens restrictif comme synonyme de retard de croissance intra-utérin ; ailleurs, c'est le mot post-maturité qui a la même signification ; d'autres enfin, ont voulu réserver l'appellation "petit poids de naissance" (low birth weight) aux enfants hypotrophiques !

Ainsi, pour nommer un enfant dont la croissance pondérale a été anormalement retardée, de multiples termes sont utilisés : nouveau-né hypotrophique, retard de croissance intra-utérin, pseudo-prématuré, dysmature, enfant "small for date", "light for date", petit pour l'âge gestationnel, enfant présentant une malnutrition foetale, une détresse foetale chronique...

- sur les limites d'une croissance normale : pour les uns, l'enfant hypotrophique est celui dont le poids de naissance est inférieur au 10e percentile, pour les autres inférieur à - 2 déviations standard, pour d'autres encore inférieur à 5,15 ou 25 % du poids normal (KOEHN) (147).

De plus, le critère pondéral n'est que l'un des paramètres, mais la taille est tout aussi importante, de même que le périmètre crânien. Si l'on veut quantifier le retard de croissance intra-utérin il est possible de retenir le poids seul et de parler d'hypotrophie simple au 10e percentile, d'hypotrophie importante au 5e percentile

(LEWIN) (155) ; mais aussi de faire intervenir d'autres mesures : quand seul le poids est affecté, le retard de croissance intra-utérin est faible ; si poids et taille sont réduits avec un périmètre crânien conservé, le retard est modérément sévère ; si poids, taille et périmètre crânien sont inférieurs au 10^e percentile, le retard est très sévère.

Dans ce dernier cas, LUBCHENCO (160) propose d'utiliser le rapport poids/taille pour connaître si le retard est plus grand en poids qu'en taille.

- Enfin, pour YERUSHALMY (281-282) ni la méthode des courbes percentiles, ni celle des 2 déviations standard au-dessous de la moyenne ne sont acceptables et il propose sa propre classification, tenant compte du poids de naissance et de l'âge gestationnel.

Classification de YERUSHALMY

GRUPE	POIDS DE NAISSANCE	AGE GESTATIONNEL
I	≤ 1500	Tout âge
II	1501-2500	< 37 s
III	1501-2500	≥ 37 s
IV	≥ 2501	< 37 s
V	≥ 2501	≥ 37

- Groupe V = mature
- Groupes I, II, III, IV = immatures
(dont prématurés I, II, IV)
- Groupe I = très petit poids de naissance
- Groupe III = retard de croissance intra-utérin.

Le terme immature est suggéré pour les enfants remplissant l'un ou les deux des critères usuels de prématurité.

GHOSH (115) s'inspire de la même nomenclature, mais avec des groupes de poids de 500 g en 500 g, d'où 7 groupes au total.

De même ROUSSEAU (219) utilise le même critère de sélection.

SCOTT et USHER (233) proposent de restreindre le diagnostic de malnutrition foetale aux enfants ayant un déficit pondéral d'au moins 25 % par rapport aux normes de la population considérée, ce qui correspond à la limite du 3^e percentile sur la plupart des courbes de croissance intra-utérine.

- Enfin, récemment MILLER (170) a proposé d'autres méthodes pour diagnostiquer les anomalies de la croissance foetale chez les nouveau-nés.

Il constate que jusqu'alors ce diagnostic dépend de 2 paramètres (ayant permis la construction de nombreuses courbes), l'âge gestationnel calculé ou âge post-menstruel dont tout le monde s'accorde à reconnaître les limites (exactitude maximum + ou - 2 à 3 semaines) et le poids de naissance.

Ce dernier paramètre est encore plus criticable car dépendant essentiellement des variations des masses tissulaires molles. Pour des enfants ayant un même âge gestationnel et une taille identique, le poids de naissance peut différer de 30 à 40 % : il ne reflète pas la croissance foetale et l'état nutritionnel du nouveau-né.

La technique proposée repose sur les mesures de la taille et du périmètre crânien, et l'établissement du rapport taille/périmètre crânien, et poids/taille X 100 (ou index pondéral de ROHRER).

Quatre types d'anomalies de la croissance foetale peuvent ainsi être définis :

- 1 - taille anormalement courte pour l'âge,
- 2 - croissance squelettique dysharmonieuse lorsque le rapport taille/périmètre crânien est à + ou - 2 DS, (le rapport normal étant 1,45 + ou - 0,045)
- 3 - réduction excessive de la masse des tissus mous,
- 4 - accumulation excessive de la masse des tissus mous.

Pour diagnostiquer ces deux dernières conditions, il faut utiliser les courbes percentiles de distribution des index pondéraux en fonction de l'âge gestationnel calculé : lorsque l'index pondéral est supérieur au 97e percentile, l'enfant est anormalement gros (overweight) : lorsqu'il est inférieur au 3e percentile, l'enfant est malnutri.

Il est même possible de dépister ces deux anomalies sans avoir une connaissance exacte de l'âge gestationnel :

- . Tout enfant ayant plus de 29 semaines et un index pondéral inférieur à 2 peut être considéré comme présentant une malnutrition.
- . Tout enfant ayant plus de 37 semaines avec un index pondéral supérieur à 3 est trop gros (overweight).

Par ailleurs, certains enfants considérés comme "trop petits pour la date" parce que leur taille est inférieure au 3e percentile, sont en réalité des enfants bien nourris pendant la vie foetale si leur index pondéral est au-dessus du 3e percentile ; inversement, des enfants de taille normale mais avec un index pondéral inférieur au 3e percentile sont en réalité des malnutris ;

une dernière possibilité est celle où taille et index pondéral sont inférieurs au 3e percentile : ce sont des enfants à la fois de taille trop courte et malnutris pour leur âge gestationnel. Un intérêt supplémentaire de l'index pondéral est qu'il paraît indépendant du sexe, de la race et de la parité.

Ainsi, au terme de cette étude sur les courbes de croissance foetale, nous voyons que le problème de la définition des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin, est imparfaitement résolu :

- d'une part, parce qu'il existe plusieurs façons de définir l'hypotrophie foetale (pondérale seule ou pondérale et staturale, par référence aux percentiles ou aux déviations standard...)
- d'autre part, parce que ces courbes ne sont pas utilisables en l'absence d'âge gestationnel précis.

En pratique, il est indispensable d'utiliser des courbes de développement intra-utérin spécifiques de la population d'une race et d'un pays ; les enfants nés malnutris pourront être classés en 3 groupes selon que le poids, la taille et le périmètre crânien sont touchés ou non.

La validité de cette sélection passe par celle de la détermination d'un âge gestationnel précis par des méthodes que nous allons envisager.

B - Détermination de l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin

Il s'agit d'un problème préoccupant autant l'obstétricien que le pédiatre, car il est indispensable de déterminer avant l'accouchement si la croissance est insuffisante, afin de prévenir les risques de souffrance foetale grave (Il tend à se créer des consultations obstétricales prénatales particulières dans les cas de retards de croissance intra-utérins : la grossesse est alors considérée "à haut risque" et la surveillance devient très étroite).

Il faut donc envisager la détermination de l'âge gestationnel et du retard de croissance intra-utérin pendant la grossesse et en période néonatale.

DETERMINATION PRENATALE

Il n'est pas dans notre propos de discuter de la valeur des différentes méthodes d'estimation prénatale de l'âge gestationnel, mais d'envisager d'une part les techniques permettant d'affirmer qu'il y a un retard de croissance foetale, d'autre part celles qui permettent d'établir avec précision l'âge gestationnel malgré cette croissance anormale.

1 - Examen obstétrical simple

L'importance de l'appréciation de la hauteur utérine et de la circonférence abdominale est encore reconnue (DUMONT, 93-94 - PITKIN, 204 - CA-SAER, 49 - RUMBOLZ, 220 - MURPHY, 175).

Il y a un parallélisme entre la vitesse de croissance utérine et l'âge gestationnel, et généralement en cas de retard de croissance foetal, la hauteur utérine n'augmente plus à partir de la 25-30^e semaine (exceptionnellement, l'utérus paraît petit pendant toute la grossesse). Mais il existe des difficultés d'appréciation dans les cas d'hydramnios ou d'obésité.

- La perception des premiers mouvements foetaux par la mère peut aider à vérifier l'exactitude du temps écoulé depuis les dernières règles (RAWLINGS, 210 - CASAER, 49) :

- . primipare : 18e - 19e semaine
- . multipare : 16e - 17e semaine

- La date de perception des bruits cardiaques entre la 12e et la 20e semaine (les bruits sont toujours perçus à 20 semaines).

2 - Détermination du diamètre bi-pariétal du crâne foetal

par la technique ultrasonique (HELLMAN, 132 - CAMPBELL (47-48)

Le diamètre bi-pariétal augmente de la 20e à la 40e semaine d'âge gestationnel : d'abord de 2,5 mm par semaine avec des écarts assez étroits (de la 20e à la 30e semaine) ; puis de 1,6 mm par semaine avec des écarts plus larges (de la 30e à la 40e semaine).

- Dans un premier temps, les études ont été faites au cours de grossesses normales, montrant que l'âge gestationnel pouvait être établi et donc la date de l'accouchement prédite à + ou - 9 jours près dans 95 % des cas.
- Ensuite, la mesure du diamètre bi-pariétal a été faite en cas de retard de croissance intra-utérin :
 - . Si ce retard est important, il intéresse aussi le périmètre crânien et le diamètre bi-pariétal. La mesure ne peut donc plus servir à estimer l'âge gestationnel (la mesure pour un fœtus hypotrophique sera analogue à celle d'un fœtus moins mature de croissance normale).
 - . Mais si l'âge gestationnel est connu avec certitude, la céphalométrie ultrasonique répétée en cours de grossesse devient un moyen de diagnostic prénatal de retard de croissance intra-utérin.

Ainsi, récemment, CAMPBELL (48) a appliqué cette technique à 406 grossesses suspectes d'insuffisance placentaire. Il a constaté que lorsque la croissance du diamètre bi-pariétal se situait au-dessous du 5e percentile, 82 % des enfants à la naissance avaient un poids inférieur au 10e percentile pour leur âge gestationnel, et 68 % au-dessous du 5e percentile.

Il montre en outre que le retard de croissance du diamètre bi-pariétal est associé à une augmentation significative du nombre de scores d'Apgar bas, de morts périnatales et d'anomalies foetales graves.

Une mesure répétée du diamètre bi-pariétal au cours de la grossesse permettrait non seulement de dépister l'insuffisance placentaire chronique, mais de déterminer dans ce cas les fœtus qui encourent un risque grave.

Une formule permet de connaître le poids approximatif de l'enfant à partir du diamètre bi-pariétal, et lorsque ce diamètre est supérieur ou égal à 9 cm, il y a plus de 90 chances sur 100 pour que l'enfant pèse plus de 2.500 g (227).

3 - Examens pratiqués sur le liquide amniotique

- La cytologie du liquide amniotique : la détermination du pourcentage de cellules oranges a montré depuis 1966 (BROSENS, 39-40) sa relation directe avec la maturation foetale ; de nombreuses études l'ont confirmé (31-22-133-141-166).

Peu de travaux ont testé cette technique dans le cas de retard de croissance intra-utérin :

- . Deux (BARNETT et SHARP) sont cités dans la Thèse de Madame SAUZAY (227) : ils montrent que le pourcentage de cellules oranges reste dans ce cas un critère valable de maturité foetale.

(4)

- . Un autre travail mené par ANDERSON aboutit à la même conclusion ; il en est de même pour MURPHY (175) à condition de ne retenir que les cas où le volume du liquide amniotique était normal.

- Les caractéristiques physico-chimiques du liquide amniotique :

- . osmolarité et turbidité ne fournissent pas de corrélation assez étroite avec l'âge gestationnel.
- . la créatinine amniotique (22-133-204-166) : son taux est en relation avec l'âge gestationnel mais aussi avec le poids foetal. Un chiffre supérieur à 1,5 mg % permet d'affirmer avec seulement 10 à 15 % d'erreur, que le foetus pèse plus de 2.500 g et a plus de 37 semaines.

Dans le cas de retard de croissance intra-utérin, MURPHY n'a trouvé que 12 corrélations correctes pour l'âge gestationnel sur 34 examens.

- . la bilirubinémie : permet de savoir si l'âge gestationnel est égal ou supérieur à 37 semaines, et resterait un bon critère en cas de retard de croissance intra-utérin.

4 - Techniques radiographiques

- a) L'amniographie à l'ETHIODAN (BROSENS, 40) permet de savoir si l'âge gestationnel est inférieur à 38 semaines, égal à 38-40 semaines, ou supérieur à 40 semaines.
- b) Les méthodes cherchant à estimer la taille du foetus, soit par mesure vertébrale (longueur totale de la colonne ou partie lombaire), soit par mesure de la partie calcifiée du fémur, sont à la fois difficiles et peu précises, surtout en cas d'hypotrophie foetale.
- c) La présence des centres d'ossification fémoral distal et tibial proximal :

Classiquement, le point fémoral distal (Béclard) apparaît environ à 36 semaines et le point tibial proximal (Todt) à 38-39 semaines.

Plusieurs études récentes ont cherché à tester la valeur de cette méthode en cas de croissance foetale anormale :

- En 1969, MURPHY (175) a pratiqué cet examen chez 24 enfants dont le diagnostic de retard de croissance intra-utérin a ensuite été affirmé à la naissance (poids inférieur au 10^e percentile, et inférieur ou égal à 2.500 g).

Il n'a trouvé une concordance suffisante avec l'âge gestationnel (+ ou - 2 semaines) que dans la moitié des cas : il conclut à la valeur limitée de cet examen dans le cas de cette pathologie.

- PITKIN (204) étudie l'apparition des points d'ossification au cours des grossesses normales et constate que le point fémoral inférieur peut apparaître, bien que rarement, dès la 32^e semaine, et qu'il est constamment présent à terme ; par contre, le point tibial supérieur n'apparaît qu'exceptionnellement avant la 36^e semaine et n'est présent que dans 50 à 75 % des cas à terme.

Au total, l'absence de l'épiphyse fémorale doit faire douter de la maturité, mais sa présence ne l'affirme pas ; la présence de l'épiphyse tibiale affirme la maturité, mais son absence ne l'infirmé pas.

- RUSSEL (222) la même année, conduit une étude analogue et conclut que le poids du fœtus n'a aucune action significative sur la maturité radiologique.
- CROALL (71) en 1971, partant de ces éléments contradictoires, étudie la maturité radiologique osseuse des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin ; les radiographies sont prises avant l'accouchement et après celui-ci ; les nouveau-nés sont classés en 3 groupes selon les courbes de THOMSON (corrigées en fonction du poids et de la taille maternelle, de la parité) : légèrement (21 cas), moyennement (25 cas), et sévèrement (47 cas) hypotrophiques (dans ce dernier groupe, le poids de naissance est au moins de 200 g au-dessous du 5^e percentile).

Dans ces conditions, la croissance osseuse n'apparaît retardée que dans le 3^e groupe : dans ce cas, l'estimation de l'âge gestationnel basée sur la présence des centres d'ossification entre 36 et 38 semaines, n'est possible que chez 1/3 à la moitié des enfants.

Ce fait ne doit pas conduire à rejeter cette méthode en cas de retard de croissance foetale : si le point d'ossification est apparent, cela confirme la maturité ; s'il est absent, il ne faut pas conclure.

- SCOTT et USHER (232) ont étudié aussi la présence ou non des noyaux épiphysaires, mais après l'accouchement. Nous en parlerons plus loin.
- THOULON (253) sur 101 hypotrophiques de 38 semaines ou plus, ne trouve le point fémoral inférieur que dans 87,7 % des cas.

5 - L'électrocardiogramme foetal

Il permet dans une certaine mesure d'apprécier l'âge foetal car il est apparu que les modifications d'amplitude des ondes R constituent un phénomène de maturation : l'apparition brusque (à deux électrocardiogrammes successifs) d'ondes R dont l'amplitude a doublé indique que la grossesse est entre 36 et 40 semaines. L'application de cette technique reste limitée.

Au terme de cette analyse incomplète, il ressort que les méthodes particulièrement utiles pour préciser un retard de croissance intra-utérin sont les suivantes :

- *La connaissance et l'évolution de la taille utérine, à condition de disposer d'une mesure avant la 20e semaine de grossesse ;*
- *La céphalométrie ultrasonique répétée ;*
- *La recherche des points d'ossification après 36 semaines ;*
- *La cytologie du liquide amniotique (à condition que le volume total soit normal).*

Nous n'avons volontairement pas envisagé les dosages hormonaux dont l'intérêt majeur réside dans le dépistage des souffrances néonatales.

DETERMINATION POST-NATALE

Dans le cas où sont en défaut les critères anthropométriques (donc les courbes de croissance in utero) par impossibilité de préciser l'âge gestationnel à partir de la dernière période menstruelle, et où les examens prénataux n'ont pu être réalisés, le problème devient essentiellement pédiatrique.

Devant un nouveau-né, si l'on veut affirmer qu'il a subi un retard de croissance intra-utérin (et qu'il n'est pas prématuré vrai), il faut pouvoir déterminer avec précision son âge gestationnel.

Quelles sont les techniques capables de différencier un prématuré vrai d'un nouveau-né à terme hypotrophique, ou encore un prématuré vrai d'un prématuré hypotrophique ?

Elles ont été résumées en 1970 par MINKOWSKI A. et LARDINOIS R. (173).

1 - L'examen neurologique clinique

L'étude de la maturation neurologique du prématuré et du nouveau-né s'est développée d'abord en France, à la suite des travaux de SAINT-ANNE-DARGASSIES et AMIEL-TISON qui ont été récemment exposés (223-224-2).

- La méthode française repose sur un examen neurologique méticuleux appréciant par plusieurs signes :

- . le tonus passif (posture de repos, manoeuvre pied-oreille, angle poplité, angle de dorsi-flexion du pied, signe du foulard, retour en flexion de l'avant-bras) ;
- . le tonus actif (redressement, tonus du tronc et des muscles du cou) ;
- . les réflexes (suction, grasping, Moro, extension croisées, marche automatique, points cardinaux).

Cette méthode a permis d'affirmer que la maturation neurologique suivait le même schéma, que l'enfant ait atteint 40 semaines in utero ou qu'il soit né prématurément et arrivé à 40 semaines.

Les repères précis de ce schéma de maturation ont pu prouver que la maturation neurologique suivait l'âge gestationnel indépendamment du poids : appliqué aux enfants présentant un retard de croissance intra-utérin, il permet de les distinguer des prématurés de même poids.

Il a donc été conclu que le développement cérébral pendant la vie foetale progressait indépendamment de circonstances gestationnelles défavorables.

La méthode neurologique seule, appliquée dans de bonnes conditions, permet d'établir l'âge gestationnel à + ou - 2 semaines près, mais elle se prête à certaines critiques.

- KOENIGSBERGER (148) les résume de la manière suivante :

- . L'examen neurologique a peu de valeur pendant les premières 48 heures de la vie pour déterminer l'âge gestationnel, car pendant cette période tonus et réflexes changent rapidement.

Ceci est un handicap dans le cas de nouveau-né présentant un retard de croissance intra-utérin, où le diagnostic précis d'âge gestationnel doit être fait très rapidement, pour prévenir les troubles métaboliques précoces.

- . Les circonstances pathologiques néo-natales précoces peuvent perturber tonus et réflexes et rendre impossible l'estimation de l'âge gestationnel.
- . Aucun réflexe, ni état tonique, n'est absolument caractéristique d'un âge gestationnel particulier.

- ROBINSON (213) propose la même année une méthode basée sur l'examen neurologique du nouveau-né, ne faisant pas intervenir l'appréciation du tonus musculaire qui lui semble nécessiter trop d'expérience.

Il teste une série de 20 réflexes sur un groupe de 85 enfants répartis en : 37 de poids normal pour l'âge, et 25 "small for date" (sélectionnés sur un poids de naissance inférieur d'au moins 25 % au poids moyen pour l'âge considéré).

Ces 20 réflexes se répartissent en 2 groupes :

- . L'un sans intérêt, car les réflexes sont toujours présents quel que soit l'âge gestationnel ;
- . L'autre où les réflexes dépendent de l'âge gestationnel :
5 apparaissent à un âge gestationnel précis : réaction pupillaire à la lumière toujours absent à 29 semaines, toujours présent à 31 semaines ou plus ; le clignotement des yeux à la percussion de la glabella, apparaissant entre 32 et 34 semaines ; la réponse à la traction entre 33 et 36 semaines ; la réponse du tronc à la rotation du cou entre 34 et 37 semaines ; la rotation de la tête du côté d'un stimulus lumineux entre 32 et 36 semaines.

Ces 5 réflexes permettent d'établir un âge gestationnel précis entre 31 et 37 semaines (avec cependant un écart physiologique de 3 semaines).

L'étude montre que ces réflexes apparaissent au même âge gestationnel chez un nouveau-né de croissance normale ou retardée ; ils permettent donc de faire la différence entre prématuré vrai et "small for date".

Cette technique est néanmoins soumise aux mêmes critiques que précédemment, et certains réflexes (en particulier la réaction pupillaire à la lumière) sont particulièrement difficiles à rechercher.

- FARR (102) rapporte une méthode personnelle d'estimation de l'âge gestationnel par l'examen neurologique au cours de la première semaine post-natale.

L'auteur sélectionne 10 réflexes qui permettent d'obtenir une réponse variable selon la maturation, et les teste sur 82 enfants répartis en 2 groupes :

- . L'un comprenant des enfants de poids moyen de 2.500 g pour un âge de 37,4 semaines (donc hypotrophiques) ;
- . L'autre, des enfants de poids moyen, 3.289 g, pour un âge moyen de 40,3 semaines.

Cette méthode permet d'obtenir un "âge gestationnel réflexe" qui est correct (concordant avec la durée réelle de la gestation) dans 94 % des cas, avec une limite de + ou - 2 semaines 1/2. Utilisée conjointement avec celle de ROBINSON, elle permet de couvrir les âges gestationnels allant de 30 à 42 semaines.

- Une critique supplémentaire est apportée par le travail de MICHAELIS (169) cet auteur étudie 2 groupes de nouveau-nés :

- . 25 enfants de poids de naissance normal compris entre le 10e et le 90e percentile des courbes de HOSEMANN âgés de 39 à 41 semaines ;
- . 22 enfants petits pour leur âge gestationnel dont le poids de naissance est inférieur au 10e percentile.

Il analyse le comportement neurologique de ces enfants entre le 3e et le 6e jour post-natal, à travers 8 réflexes ou automatismes moteurs

bien définis, qui feraient plus intervenir l'intégration spinale et corticale que les réflexes classiques.

Dans ces conditions, le comportement des 2 groupes d'enfants n'est pas superposable, les enfants hypotrophiques montrant un certain degré de perturbation par rapport à la maturation neurologique normale ; ceci serait dû à leur "détresse foetale chronique".

- De même, un travail récent de SCHULTE et coll. (231) s'est attaché à préciser le comportement neurologique et moteur de 21 nouveau-nés (de 36 à 45 semaines) de mères toxémiques, atteints de malnutrition foetale (poids inférieur au 10e percentile de HOSEMAN), par comparaison avec 21 nouveau-nés normaux de même âge conceptionnel (âge gestationnel + âge post-natal au moment de l'examen).

Si la vitesse de conduction nerveuse est identique dans les deux groupes, la majorité des enfants de mère toxémique sont hypotoniques et apathiques.

Pour les auteurs, il en résulte que si la myélinisation des nerfs périphériques ne paraît pas altérée en cas de malnutrition sévère, la maturation du système nerveux central est atteinte et ceci peut se détecter à la naissance. Ils pensent que l'hypothèse que cette maturation puisse progresser indépendamment de l'état nutritionnel du fœtus n'est pas acceptable.

2 - Les caractéristiques physico-externes

- USHER (257) en 1966, propose une méthode d'évaluation de l'âge gestationnel à partir de certains caractères physiques externes du nouveau-né, qui se différencient pendant les derniers mois de grossesse et qui ne paraissent pas affectés par les perturbations de la croissance in utero.

Ils peuvent donc être très utiles pour différencier le nouveau-né avec retard de croissance intra-utérin, du prématuré et de l'enfant à terme normaux.

Les 5 critères physiques suivants peuvent être utilisés :

- . Nombre de plis présents au niveau des soles plantaires

{	jusqu'à 36 s. : 1 ou 2 dans le tiers antérieur
{	à 38 semaines : le nombre augmente mais le talon est lisse
{	à 40 semaines : sole entièrement plissée.

- . Taille des mamelons : non palpables avant 33 semaines
3 mm à 36 semaines
4 mm à 37-38 semaines
7 mm à 38 semaines et plus.

leur développement peut toutefois être retardé chez le malnutri.

- . La qualité des cheveux.
- . Le développement du cartilage du lobe de l'oreille, faible à 36 semaines (mou et pliable) ; développé à 40 semaines.

- La descente des testicules dans les bourses et l'aspect des plis du scrotum.

L'auteur teste sa méthode sur 226 nouveau-nés à terme hypotrophiques (âge gestationnel calculé de 39 semaines) :

- dans 88 % des cas, la méthode permet d'affirmer 39 semaines ou plus,
- dans 97,4 %, elle affirme que l'âge est de plus de 37 semaines alors que les proportions corporelles sont bien celles de prématurés.

- FARR en 1966 (101) définit 12 caractéristiques externes faisant intervenir la peau, la présence d'œdème, les cheveux, la dureté du crâne, les oreilles, les organes génitaux externes, les seins avec la formation du mamelon, les crêtes plantaires.

Elle attribue à chacun de ces paramètres un score allant de 0 à 4 au maximum.

L'examen de nouveau-nés par plusieurs observateurs montre que 10 caractéristiques seulement sont reproductibles sans grand écart d'un observateur à l'autre (sont éliminés l'opacité de la peau et la forme de l'oreille).

- La technique de FARR a été utilisée par Madame LOCARD (Thèse Lyon, 1957) sur 134 nouveau-nés, avec les résultats suivants, après exclusion de 3 paramètres (couleur et opacité de la peau, œdème) :

- appliquée à tous les enfants : erreur de + ou - 2,3 semaines,
- appliquée aux enfants de + de 37 semaines : erreur de + ou - 2 semaines,
- appliquée aux enfants de - de 37 semaines : erreur de + ou - 3,2 semaines.

La même technique, appliquée à 17 enfants hypotrophiques, montre que l'âge gestationnel calculé d'après les critères morphologiques est identique à l'âge calculé d'après les dernières règles, dans les limites de + ou - 1 semaine.

Par ailleurs, chez les jumeaux de poids de naissance différent, la méthode confirme que le score de maturité n'est pas affecté par le poids.

- FINNSTROM (106) enfin, en 1972, propose 12 caractéristiques externes (avec un score individuel variable pour chacun d'eux) pour établir la maturation exacte d'un nouveau-né. Il applique cette technique aux 174 nouveau-nés dont nous avons déjà envisagé la répartition par âge gestationnel et les normes de croissance foetale.

Un coefficient de corrélation avec l'âge gestationnel est établi pour chaque caractère externe : il varie de 0,68 (formation du mamelon) à 0,12 (appendice xyphoïde).

La réduction à 5 caractéristiques externes principales (formation du mamelon, crêtes plantaires, taille du sein, caractère des cheveux et cartilage de l'oreille) permet d'obtenir un coefficient de corrélation de 0,84.

L'étude de la maturité en fonction de l'âge gestationnel montre que la méthode a une légère tendance à surestimer cet âge pour les valeurs basses du score, et à la sous-estimer pour les valeurs hautes.

Néanmoins, l'âge gestationnel peut être prédit à $\pm$ 24 jours près dans des limites de confiance de 95 %. Enfin, les résultats sont comparés pour les enfants à terme hypotrophiques (18), de poids approprié à leur âge gestationnel (18) et prématurés vrais (18) :

ceci montre que les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin ont des scores moyens de maturation plus bas que celui des enfants dont le poids est normal pour le même âge gestationnel ;

par contre, ce score reste supérieur à celui des prématurés vrais de même poids de naissance.

Le poids de naissance a donc un effet sur le score de maturation puisque pour un âge gestationnel donné, ce score augmente en même temps que le poids.

3 - L'association des critères de maturation neurologique et physico-externes

LUBCHENCO (160) et DUBOWITZ (91) proposent en 1970 d'utiliser conjointement les 2 méthodes afin d'améliorer l'exactitude de la détermination de l'âge gestationnel.

DUBOWITZ en particulier rapporte une méthode basée sur 11 critères neurologiques dont le score peut varier selon la réponse (score total 0-35) et 10 critères morphologiques externes (score total 0-35) qu'ils appliquent à 167 nouveau-nés (comprenant 23 enfants avec retard de croissance intra-utérin, 14 "large for date" et 130 croissances normales) après exclusion de ceux qui sont trop malades ou dont l'âge gestationnel ne peut être établi avec certitude à partir de la dernière période menstruelle.

Le travail montre que le score "externe" donne une meilleure corrélation avec la période gestationnelle que le score neurologique ; mais l'association des deux scores améliore la corrélation (qui est alors de 0,93).

L'âge gestationnel peut ainsi être obtenu avec une exactitude de $\pm$ 2 semaines (limites de confiance de 95 %). La technique n'est pas très longue (10 minutes selon l'auteur) ni trop délicate, et elle est reproductible facilement puisque l'erreur d'un examen à l'autre ne dépasse pas 0,7 semaines. Enfin, elle est utilisable aussi bien dans les premières 24 heures de vie que pendant les 5 premiers jours.

Ainsi, le problème de l'estimation de l'âge gestationnel paraît techniquement résolu sur le plan clinique par cette méthode ; mais il faut bien reconnaître qu'elle ne satisfait pas pleinement et que, rebutant à utiliser la méthode du score objectif, de nombreux Centres combinent bien les techniques neurologiques et les critères morphologiques, mais le résultat est souvent donné par l'expérience personnelle de chacun.

4 - Les critères radiographiques de maturation

dans le syndrome de malnutrition foetale après la naissance.

Ils ont été étudiés par SCOTT (232) et USHER (257).

S'il est communément admis que la présence du point d'ossification fémoral distal affirme que l'enfant a atteint 36 semaines et le point tibial supérieur 38 semaines, les connaissances acquises sur le retard de croissance intra-utérin permettent de soupçonner la possibilité d'un retard de leur apparition, par retard global de la croissance squelettique.

Les auteurs sélectionnent 30 enfants (dont l'âge gestationnel peut être établi avec certitude et dont le poids de naissance est inférieur d'au moins 25 % - sinon plus - à la normale pour l'âge considéré - valeur de référence de STREETER) : une radiographie est pratiquée entre le 2^e et le 6^e jour post-natal, et le diamètre le plus large de l'épiphyse fémorale distale et tibiale proximale est mesuré.

Les résultats sont comparés à ceux obtenus chez 40 enfants témoins de croissance foetale correcte :

- L'épiphyse fémorale distale était absente dans 37 % des cas chez les enfants malnutris (jamais chez les témoins).
Le diamètre moyen de l'épiphyse était de 3,8 mm contre 5,9 chez les témoins.
- . L'épiphyse tibiale proximale était absente dans 84 % des cas chez les malnutris, contre 17 % seulement parmi les témoins.
Le diamètre moyen était de 1,6 mm contre 4,8 mm.

Le coefficient de corrélation entre taille des épiphyses et âge gestationnel n'est que de 0,137, alors qu'avec le poids de naissance, il est de 0,835 : le développement épiphysaire dépend beaucoup plus du poids que de l'âge gestationnel.

Les auteurs concluent que l'étude du développement épiphysaire n'a que peu de valeur pour distinguer les enfants petits et malnutris.

5 - Examens paracliniques et maturation foetale

a) L'Electroencéphalogramme

L'E.E.G., en tant que critère de maturation chez le prématuré et le nouveau-né à terme, a fait l'objet des travaux de DREYFUS-BRISAC (80-81-82) et MINKOWSKI (171-172) : ces auteurs ont pu montrer que le développement bioélectrique du cerveau dépendait essentiellement de l'âge conceptionnel.

- En 1968 (81), l'étude est faite chez 96 nouveau-nés dysmatures hypotrophiques (57 sur 96 ont une taille inférieure au 10^e percentile, et 53 sur 96 un périmètre crânien inférieur au 10^e percentile), enregistrés entre 1953 et 1963 : l'âge électroencéphalographique est considéré comme exact s'il se situe à + ou - 2 semaines de l'âge gestationnel calculé à partir de la dernière période menstruelle.

Les résultats sont les suivants :

exacts	=	73 fois (76 %)
exacts mais peu précis	=	12 fois (permettant seulement de dire que le terme était > 37 s)
inexacts	=	4 fois
inclassables	=	7 fois

Le tracé électroencéphalographique permet donc de différencier les prématurés vrais des dysmatures hypotrophiques, avec la réserve qu'il peut être perturbé par des circonstances pathologiques, et en particulier par l'hypoglycémie (le tracé peut alors apparaître plus "jeune").

- En 1969, NOLTE et SCHULTE (187) étudient la maturation bioélectrique cérébrale des enfants avec retards de croissance intra-utérin en couplant l'E.E.G. avec d'autres enregistrements (méthode polygraphique).

Ils analysent les tracés de 10 nouveau-nés hypotrophiques à terme pesant de 1.620 g à 2.340 g (donc poids inférieur au 5e percentile des courbes de HOSEMANN), au cours des phases de sommeil actif et calme, et les trouvent identiques à ceux de 7 nouveau-nés à terme de poids normal (moyenne = 3.140 g).

Les auteurs proposent une technique quantitative basée sur l'analyse du rapport sommeil actif/calme, qui diminue progressivement avec l'augmentation de l'âge conceptionnel (1,5 à 30 semaines, et 0,5 à 40 semaines) : ce rapport est identique chez les nouveau-nés à terme normaux et hypotrophiques ; par contre, il est différent chez des prématurés vrais dont le poids de naissance est comparable aux dysmatures à terme.

Ainsi, la maturation bioélectrique cérébrale est indépendante du poids de naissance : elle est déterminée par l'âge conceptionnel (âge gestationnel + âge écoulé depuis la naissance), et à âge conceptionnel équivalent, il n'y a pas de différence entre la maturation in utero et extra-utero.

En définitive, la technique électroencéphalographique est suffisamment bien codifiée actuellement pour estimer correctement l'âge post-menstruel à $\pm$ ou $-$ 2 semaines près dans 85 % des cas (CASAER, 49).

- Enfin, d'autres méthodes (réservées à des laboratoires spécialisés) étudient les réponses électroencéphalographiques à des stimuli lumineux ou auditifs (= étude des potentiels évoqués) pour déterminer l'âge gestationnel.
- ENGEL (97) a étudié le temps de latence de la réponse électroencéphalographique à un stimulus lumineux :
 - = l'étude a d'abord été menée chez 341 nouveau-nés à terme (âge conceptionnel $283 \pm$ ou $- 14,6$ jours, et poids moyen de naissance $3.180,8 \pm$ ou $- 516,9$) ;



= puis elle a intéressé des dysmatures hypotrophiques dont le temps de latence est court et des prématurés vrais qui ont de plus longs temps de latence.

La comparaison entre des nouveau-nés à terme et des prématurés arrivés à l'âge post-conceptionnel de 38-42 semaines, montre que dans de nombreux cas les prématurés ne rejoignent pas le niveau de réponse de leurs contemporains dont la maturation s'est faite in utero.

Le coefficient de corrélation obtenu par cette méthode est de 0,74 contre 0,41 si l'on utilise seulement l'âge calculé à partir des dernières règles.

. GRAZIANI (117) fait un travail comparable pour un stimulus auditif chez 2 groupes d'enfants :

= poids de naissance inférieur au 10e percentile avec un âge moyen de 37,1 + ou - 2 semaines (15) ;

= poids de naissance comparable mais situé entre le 25e et le 75e percentile chez des prématurés (31,0 + ou - 2,3 semaines).

Dans le premier groupe, les réponses électroencéphalographiques et les réflexes neurologiques sont plus matures.

b) Vitesse de conduction nerveuse et maturation

La nécessité de trouver une technique simple, reproductible, indépendante du poids de l'enfant, pour estimer l'âge gestationnel, a conduit THOMAS et LAMBERT en 1960, (cités par SCHULTE, 230) à mesurer la vitesse de conduction nerveuse chez 42 nouveau-nés à terme, 6 prématurés et 98 enfants allant jusqu'à 14 ans (la valeur moyenne trouvée chez les prématurés est de 20,7 m/s).

Le travail montre une corrélation entre le degré de maturation (c'est-à-dire la durée de la gestation) et la vitesse de conduction nerveuse.

SCHULTE et coll. (230) étudient la vitesse de conduction nerveuse chez 4 groupes d'enfants différents :

- . 20 nouveau-nés à terme de poids normal (2.970 à 4.120 g),
- . 25 dysmatures hypotrophiques de 36 à 45 semaines (1.700 à 2.640 g)
- . 38 prématurés vrais, comprenant des enfants ayant la même distribution pondérale que les dysmatures,
- . un groupe comprenant des naissances multiples (14 paires de jumeaux, triplés).

Les auteurs établissent que la vitesse de conduction nerveuse est en rapport direct avec l'âge conceptionnel ; elle est indépendante du poids de naissance. La vitesse de conduction nerveuse est comparable chez les nouveau-nés à terme normaux ou hypotrophiques, ce qui semble indiquer chez ces derniers une myélinisation normale des fibres nerveuses périphériques.

D'autres études ont été conduites, comparant la vitesse de conduction nerveuse entre prématurés et nouveau-nés à terme (BLOM, 33 - RUPERT, 221) ou entre dysmatures hypotrophiques et prématurés vrais (DUBOWITZ, 90).

Ce dernier auteur a prouvé qu'il n'existait aucune corrélation entre le poids et la vitesse de conduction nerveuse à gestation égale, mais qu'il y avait par contre une corrélation hautement significative avec l'âge post-conceptionnel (coefficient de corrélation de 0,75 pour le nerf tibial postérieur à 0,64 pour le nerf cubital).

Il montre par ailleurs que les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (9 enfants dans le travail ont un poids de naissance à plus de 2 DS au-dessous de la moyenne) peuvent être distingués facilement des prématurés vrais ayant le même poids.

Enfin, l'étude des nouveau-nés à terme, comparés à des prématurés ayant atteint l'âge post-conceptionnel de 39-41 semaines, montre une différence significative : la vitesse de conduction est plus longue pour le premier groupe.

La reproductibilité de la méthode est bonne, et sa précision permet d'affirmer l'âge gestationnel avec une marge d'une semaine.

c) L'examen du fond d'oeil

Les travaux menés depuis 1968 montrent que les modifications observées pourraient refléter le degré de myélinisation du verf optique et les différences dans la microcirculation avec l'âge. Ces nuances permettent d'établir un score de maturité qui est plus en corrélation avec l'âge post-menstruel qu'avec le poids de naissance.

Ainsi, le pédiatre dispose actuellement de nombreuses techniques - dont toutes ne peuvent cependant pas être considérées comme techniques de routine - ayant l'ambition d'évaluer aussi exactement que possible l'âge gestationnel.

La méthode combinant critères neurologiques et physico-externes est celle qui doit être retenue ; parmi les nombreux examens paracliniques, seul l'E.E.G. est à la fois praticable facilement et d'une bonne précision.

FINNSTROM (107), dans une excellente étude, s'est proposé de comparer cinq de ces méthodes (ainsi que certaines combinaisons entre elles) sur un même groupe de 174 enfants comprenant prématurés, nouveau-nés à terme et retards de croissance intra-utérins.

Ceci lui permet d'affirmer :

- Que les 2 meilleures méthodes prises isolément sont les scores obtenus par les caractéristiques externes et les tests neurologiques ;
- Que la combinaison des méthodes permet une meilleure précision. L'auteur propose d'utiliser en période néo-natale immédiate score externe + périmètre crânien, et après une semaine de vie, périmètre crânien + score neurologique ;

- Que la plupart des méthodes utilisées sous-estiment l'âge gestationnel du nouveau-né présentant un retard de croissance intra-utérin. Seule la vitesse de conduction nerveuse échappe à cette critique, mais ce n'est pas un bon paramètre lorsqu'on étudie un seul individu.
- Qu'enfin, la précision de toutes ces méthodes est soumise à trois sources d'erreurs :
 - . la date de la dernière période menstruelle (erreur moyenne de + ou - 1 semaine),
 - . les limites de reproductibilité de la méthode,
 - . le degré de variation physiologique du développement neurologique chez des enfants de même âge gestationnel (+ ou - 1 semaine).

Au maximum, il ne faut donc pas espérer une précision supérieure à + ou - 3 semaines.

6 - Diagnostic biologique de l'âge gestationnel

Le souhait formulé par LUBCHENCO (160) et tant d'autres néo-natologues, est que le laboratoire fournisse un examen rapide, facile et sûr, permettant d'affirmer l'âge gestationnel sur un simple prélèvement biologique pratiqué chez le nouveau-né.

Dans ce but, plusieurs paramètres biologiques ont été testés en fonction de l'âge gestationnel :

a) L'hémoglobine foetale (38-137-145)

Le pourcentage d'hémoglobine foetale (de même que la concentration en hémoglobine foetale pour 100 ml) est plus élevé chez les prématurés que chez le nouveau-né à terme, mais elle est aussi plus élevée chez l'hypotrophique. Par ces mesures, il serait difficile de faire la différence entre prématuré et retard de croissance intra-utérin.

Aussi, BRODY (38) établit-il un rapport entre le pourcentage d'hémoglobine foetale et le poids de naissance. Un tel rapport permet d'établir l'âge post-menstruel avec une précision de + ou - 18,5 jours.

KIRSCHBAUM (145) détermine le pourcentage d'hémoglobine foetale par chromatographie et trouve une relation plus précise avec l'âge post-menstruel (+ ou - 13,9 jours).

Il ne semble pourtant pas que cette mesure apporte la clef du problème car le dysmature hypotrophique, à âge gestationnel égal, synthétise plus d'hémoglobine foetale que le fœtus de croissance normale, en raison probablement des conditions d'hypoxie chronique.

b) Le dosage des immunoglobulines

- YEUNG (283) a mené une étude comparative entre prématurés et nouveau-nés à terme de croissance normale (282 enfants), retards de croissance foetale (28 enfants dont le poids de naissance était à au moins 2 DS de la normale) et post-matures (12 enfants dont 2 hypotrophiques).

Les résultats montrent :

- . que chez les nouveau-nés de croissance normale, il peut être établi une corrélation entre le logarithme de la concentration des IgG en mg % et l'âge gestationnel avec un coefficient de corrélation de 0,88, mais avec des écarts type d'autant plus grands que l'âge gestationnel est plus avancé.
- . Les dysmatures avec retard de croissance foetale ont des concentrations en immunoglobulines toujours inférieures à la moyenne et 12 fois sur 28 au-dessous de - 2 DS.

Au moins 70 de ces enfants ont des raisons de présenter un processus infectieux. Il faut aussi rapprocher l'abaissement de la concentration d'immunoglobulines avec l'insuffisance placentaire car 11 placentas sur 13 sont inférieurs à - 1 DS par rapport au poids moyen pour l'âge.

- PAPADATOS C. et coll. (196) ont dosé les IgG chez 197 nouveau-nés normaux de 24 à 48 semaines et chez 47 dysmatures hypotrophiques de 36 à 44 semaines (Alexandra Maternity Hospital).

Le poids des dysmatures est à 2 DS ou plus au-dessous de la moyenne pour l'âge des courbes de développement du British Perinatal Mortality Survey (BUTLER et ALBERMAN en 1969, 144).

- . Les dysmatures ont des taux d'IgG inférieurs à ceux attendus chez le nouveau-né normal d'âge gestationnel équivalent, mais supérieurs à ceux des enfants de croissance normale et de même poids de naissance.
- . Il existe une relation linéaire entre les concentrations en IgG et l'âge gestationnel.

c) Le taux d'alphafoetoprotéine

Une étude récente de BREGSTRAND et coll (26) a montré qu'il existait une corrélation entre le taux d'alphafoetoprotéine et l'âge gestationnel : les taux sont significativement plus hauts chez les prématurés vrais que chez les nouveau-nés à terme de croissance normale ou retardée. Il n'y a par contre aucune différence entre ces deux groupes. Les prématurés de faible poids pour l'âge gestationnel ont les mêmes taux que les prématurés vrais.

Le coefficient de corrélation de l'alphafoetoprotéine avec l'âge gestationnel est élevé et les limites de confiance 95 % sont de + ou - 4,3 semaines dans l'échantillon d'enfants étudiés. Dans ce même groupe, les limites de confiance pour le poids seul sont de + ou - 4,9 semaines.

Au total, actuellement, aucun examen de laboratoire simple ne peut permettre d'établir avec exactitude l'âge gestationnel.

III - ETIOLOGIE DE LA DYSMATURITE LIMITEE AUX RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERINS

Nous avons vu que la possibilité d'affirmer un retard de croissance intra-utérin chez un nouveau-né dépend largement de la connaissance précise de l'âge gestationnel, motivant les divers travaux qui lui ont été consacrés.

Parmi le groupe d'enfants de tout âge gestationnel sélectionné ainsi par l'anomalie de la croissance foetale, il apparut très vite une hétérogénéité étiologique.

Nous allons envisager les différentes causes reconnues à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin.

A - DIFFERENTES CAUSES DE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN

Il est classique d'envisager les causes d'une insuffisance de croissance intra-utérine en causes maternelles, placentaires et foetales (21-51-64). D'autres auteurs recourent à une classification étio-pathogénique plus compliquée (58).

Pour notre part, nous préférons opposer les affections bien précises altérant le potentiel de croissance foetal à une autre étiologie plus vaste et aussi plus difficile à prouver : la malnutrition intra-utérine.

Ces deux groupes de retards de croissance intra-utérin avaient été reconnus par SILVERMANN en 1966 (235) et appelés respectivement :

- . "hypoplastique" lorsque la cause du retard réside dans un facteur intrinsèque propre au foetus, indépendamment de l'environnement utérin,
- . "malnutri" (beaucoup plus important numériquement) lorsque la cause réside dans des altérations organiques ou fonctionnelles du placenta.

1 - Maladies "spécifiques" altérant le potentiel de croissance foetal.

Elles sont représentées par :

- Les affections génétiques

- . Représentées essentiellement par les anomalies chromosomiques : trisomie 21, trisomie 13 (160) qui peuvent aboutir à la naissance d'enfants de poids inférieur au 10e percentile pour un âge donné.
- . L'importance des anomalies chromosomiques a été soulignée par les travaux de CHEN et coll. (60).

Les caryotypes de 150 retards de croissance intra-utérins (poids de naissance inférieur ou égal à 2.500 g et âge gestationnel de 38 semaines ou plus) atteints de retard mental sont comparés avec 150 enfants retardés mentaux de poids de naissance correct pour l'âge.

Si l'on exclut les 18 dysmatures atteints de trisomie 21, il en reste 132 ; parmi ceux-ci 12 présentent des anomalies chromosomiques structurales ou numériques (parmi ces dernières, une trisomie 18,

3 Klinefelter et 3 syndromes de Turner). Par contre, dans le groupe témoin (retardés mentaux non dysmatures) 3 enfants seulement présentent des anomalies chromosomiques.

Les auteurs concluent que les anomalies chromosomiques jouent un rôle significatif dans l'étiologie des retards mentaux des enfants dysmatures.

- Mais aussi les affections héréditaires secondaires à une anomalie génique : leur nombre important ne correspond pas à une fraction considérable des retards de croissance foetaux. Dans ce groupe, se classent les nanismes congénitaux : chondrodystrophiques (achondroplasie, nanisme diastrophique...), le nanisme à nez camus, le nanisme à tête d'oiseau de SECKEL, le nanisme intra-utérin de SILVER-RUSSEL (247) ; le nanisme intra-utérin avec microcéphalie du syndrome de BLOOM.

La liste que nous venons de proposer n'est absolument pas limitative.

- Les embryopathies infectieuses : rubéole congénitale surtout (256) mais aussi maladie des inclusions cytomégalliques, toxoplasmose...
- Les agents tératogènes et en particulier les radiations ionisantes (264).

2 - La malnutrition intra-utérine

Naissance du concept de malnutrition intra-utérine

La connaissance du rôle joué par le placenta et les échanges nutritionnels transplacentaires materno-foetaux dans la croissance foetale est très ancienne (41), expliquant l'intérêt porté au placenta dans la recherche d'une cause à un retard de croissance intra-utérin.

- Ainsi, RUMBOLZ et Mac GOOGAN (220), décrivant 20 cas de nouveau-nés à terme malnutris, affirment l'insuffisance placentaire et reconnaissent
 - D'une part, la fréquence d'une pathologie gravidique (7 cas / 20) avec essentiellement maladie hypertensive et toxémie gravidique ;
 - D'autre part, la constatation d'anomalies placentaires portant à la fois sur le poids et la taille (malheureusement, tous les placentas n'ont pas été pesés et mesurés) et sur l'aspect macroscopique : un seul placenta sur 20 pouvait être considéré comme normal, les autres présentant des infarctus d'étendue variable ; 6 placentas ont été examinés histologiquement : 3 présentent des infarctus avec aspect de nécrose placentaire, 3 autres des dépôts fibrinoïdes autour des villosités choriales.

Dès cette date, les auteurs posent le problème des rapports entre placenta (et ses anomalies) et croissance foetale, et situent la controverse.

Certains auteurs qu'ils citent (POTTER, GREENHILL et TEACHER) estiment que si une perturbation quelconque cause l'arrêt de la croissance du placenta, la croissance foetale est interrompue et l'enfant naîtra

malnutri, hypotrophique ; d'autres, au contraire, estiment que le placenta possède une marge de réserve telle qu'il faudrait que la moitié devienne non fonctionnelle pour que le foetus en pâtisse (MENGERT) ; ils pensent que les infarctus placentaires n'ont qu'une faible importance clinique (EASTMAN).

Pour RUMBOLZ et Mac GOOGAN, il existe une relation indiscutable entre anomalies placentaires et enfant malnutri, hypotrophique. Ils envisagent même trois possibilités d'insuffisance placentaire :

- . Un placenta dont taille et poids sont diminués mais dont l'aspect macro et microscopique est normal.
- . Un placenta dont la surface totale est normale, mais présentant de nombreuses zones de nécrose ou d'infarctus (d'où diminution de la surface utile pour l'enfant).
- . Une forme mixte, combinant les deux possibilités.

La résultante de ces anomalies serait une diminution progressive d'oxygène et d'éléments nutritifs maternels pendant la période terminale de la vie intra-utérine.

- La même année, GRUENWALD et CONNELL (119) utilisent le terme de détresse foetale chronique due à une insuffisance placentaire.

Le placenta de l'enfant né à terme au poids de 1.700 g qu'ils étudient ne pesait que 235 g (rapport poids placentaire/poids du corps nettement diminué) ; il était teinté de méconium et la surface placentaire du côté maternel présentait de multiples infarctus vérifiés histologiquement.

Les auteurs terminent en ajoutant que la naissance d'enfants hypotrophiques est possible en l'absence de toute altération anatomique du placenta ; ils posent le problème d'une insuffisance fonctionnelle placentaire.

- CLIFFORD (63) à propos des observations d'enfants malnutris post-matures, pense que le placenta, devenu sénescant, n'a pu continuer à assurer une nutrition normale au foetus (insuffisance fonctionnelle relative).

PICK (201) constate chez les trois enfants malnutris qu'il a étudié, des anomalies placentaires : diminution de poids et taille, lésions microscopiques (nécrose, hyalinisation).

- JARVINEN (140) étudie les caractéristiques du placenta des enfants hypotrophiques à terme à propos de 240 cas dont nous avons déjà parlé : ces placentas sont plus petits que ceux des prématurés vrais de même poids et le rapport poids du placenta / poids du foetus est abaissé.

La surface moyenne de ces placentas, pour un âge gestationnel donné, reste plus petite que la valeur correspondante pour des grossesses normales. L'examen macroscopique révèle un nombre important d'anomalies (infarctus, calcifications...) ; il n'y a pas eu d'étude histologique.

- SJOSTEDT et coll.(238) ne font pas d'étude détaillée des placentas mais la constatation de certaines perturbations biologiques (la diminution de

la saturation en O₂ dans le sang du cordon, l'augmentation du taux d'hémoglobine, de la concentration des pentoses plasmatiques, l'augmentation de l'azote non protéique proportionnelle à la sévérité de la dysmaturité), leur font conclure à une diminution de la capacité de diffusion du placenta.

D'autres facteurs étiologiques sont envisagés :

- . La parité : si le stade 0-1 est inclu dans le groupe des dysmatures, la fréquence est supérieure chez les primipares ;
 - . L'âge maternel : la fréquence de la dysmaturité n'augmente pas avec l'augmentation de l'âge maternel.
- HEPNER et BOWEN (134) examinent les placentas de 654 naissances ; 262 (soit 40 %) présentent des infarctissements, une dégénération fibrinoïde ou d'autres altérations. La croissance post-natale des enfants avec placentas anormaux est comparée avec celle des 392 enfants aux placentas indemnes : les anomalies placentaires augmentent significativement la probabilité de perturbation nutritionnelle pendant les 6 premiers mois de vie post-natale.
- WARKANY et coll. (264) envisagent les facteurs maternels de leurs 27 observations de retards de croissance intra-utérins et ne trouvent que 5 placentas de petite taille correspondant à des perturbations gravidiques (toxémie, hypertension artérielle ou oedèmes).
- Ils constatent la grande variété des étiologies responsables de dysmaturité :
- . Facteurs génétiques : la naissance d'un enfant hypotrophique à terme peut survenir plusieurs fois dans une même famille et dans plusieurs générations successives.
 - . Facteurs anté-nataux, survenant pendant la grossesse : irradiation intempestive, carences en acide folique ou en vitamine A, traitements par aminoptérine, infection maternelle transmise au fœtus, anoxie maternelle (cardiopathie cyanogène), gemellarité, mais aussi anomalies placentaires responsables d'une malnutrition du fœtus.
- SMITH en 1962 (239) pense que le déficit de croissance des enfants dysmatures n'est pas complètement expliqué, rien ne permettant encore d'affirmer qu'il est uniquement lié à leur "environnement".
- COLMAN et RIENZO (66) ne trouvent que 22 complications gravidiques dans leur étude de 128 enfants nés hypotrophiques à terme, 9 toxémies gravidiques, 5 maladies maternelles chroniques, 3 anomalies utérines.
- NARBOUTON et ROSSIER (182) à propos de 309 enfants de faible poids de naissance pour leur terme, montrent l'importance étiologique de la toxémie gravidique (32,7 % de leurs cas) et la multiplicité de facteurs dont le rôle direct, bien que probable, ne peut être affirmé : affections génitales ou générales maternelles, affections utéro-placentaires (placenta praevia, malformations utérines).

LE TRAVAIL DE GRUENWALD

En 1963, GRUENWALD publie une remarquable étude intitulée : "Détrousse foetale chronique et insuffisance placentaire", qui a pour but d'analyser la corrélation possible entre les anomalies placentaires et les troubles de la croissance foetale.

Deux possibilités sont envisagées par l'auteur :

- . Détrousse foetale chronique résultant d'une privation suffisamment longue pour entraîner un retard de croissance en plus de la malnutrition. Les enfants dont le poids de naissance, pour l'âge considéré, présente une différence d'au moins 2 DS, seraient a priori dans ce cas ;
- . Détrousse foetale subaiguë survenant plus près du terme et n'entraînant qu'une malnutrition ; le poids de naissance serait alors compris entre -1 et -2 DS.

Les placentas sont étudiés :

- Dans un groupe de nouveau-nés témoins, ce qui permet de comparer courbe de croissance foetale et placentaire : le rythme de croissance du placenta est plus lent que celui du fœtus et le décalage est d'autant plus grand que l'on se rapproche du terme ; à 34 semaines, la croissance du placenta s'arrête alors que la croissance foetale ne se termine que 2 semaines plus tard ; le rapport poids du placenta / poids du fœtus change de 1/5 à 28 semaines, à 1/7 à terme.
- Dans le groupe des enfants hypotrophiques, où l'on peut analyser :
 - . la taille et le poids placentaires : ils sont considérés comme un mauvais reflet de sa valeur fonctionnelle, car il faut vraiment une réduction importante pour entraîner une malnutrition.
 - . les lésions placentaires qui peuvent être souvent majeures (infarctus étendu, large décollement prématuré, hémangiomes multiples, thrombose des gros vaisseaux fœtaux), soit plus minimes en intensité mais aussi étendues (multiples micro-infarctus, dégénérescence fibrinoïde des villosités, lésions de petits vaisseaux fœtaux conduisant à des villosités avasculaires).

A la suite de ces constatations, GRUENWALD envisage les causes de retard de croissance intra-utérin et les range en deux grands groupes :

- 1 - Croissance embryonnaire anormale : nanismes génétiquement déterminés (enfants malformés) et infections embryonnaires.
- 2 - Malnutrition intra-utérine, dont relève la majorité des cas. La nutrition foetale dépend de nombreux facteurs qui peuvent agir isolément ou associés :
 - . modifications pré-placentaires : pathologie et environnement maternels,
 - . variations individuelles possibles dans la quantité totale de tissu placentaire fonctionnel formé,
 - . modifications normales dans l'adaptation fonctionnelle du placenta selon l'âge gestationnel,

. étendue et sévérité des modifications placentaires pathologiques.

Chacune de ces possibilités est envisagée plus en détail :

- Pathologie et environnement maternels : l'élément le mieux connu est la maladie hypertensive pendant la grossesse, et surtout la toxémie gravidique qui entraîne l'apparition de lésions vasculaires placentaires et une réduction du flux sanguin responsable du retard de croissance du fœtus.

- D'autres facteurs peuvent intervenir : la malnutrition maternelle pendant la grossesse, allant souvent de pair avec un niveau socio-économique défavorisé ; l'existence d'une maladie maternelle sévère et chronique (cardiopathie) ; la vie en haute altitude.

- L'existence isolée d'un placenta insuffisamment développé est très rare ; elle est généralement associée à des lésions anatomiques.

- Le déclin de la valeur fonctionnelle du placenta en fin de grossesse limite la croissance fœtale ; une exagération de ce processus normal pourrait rendre compte de la malnutrition fœtale en l'absence de lésions placentaires ; il s'agit là d'une insuffisance placentaire relative. Un cas particulier est celui de la post-maturité et de la gémellarité.

- Les relations entre les lésions placentaires anatomiques et le retard de croissance intra-utérin demandent encore à être précisées.

L'auteur termine en suggérant que plusieurs types de détresse peuvent combiner leurs effets : détresse fœtale chronique lorsque l'insuffisance placentaire a débuté précocément (autour de la 32^e semaine), détresse fœtale subaiguë et détresse prénatale aiguë.

Les modifications anatomiques fœtales seraient différentes selon le processus en jeu et dans la forme majeure (détresse fœtale chronique qui correspondrait à un poids de naissance inférieur à 2 DS) la croissance staturale du fœtus est également atteinte.

Ainsi, dès 1963, GRUENWALD avait posé les bases du concept de malnutrition intra-utérine ; les études ultérieures ont eu pour objet :

- l'analyse des étiologies possibles dans des groupes sélectionnés d'enfants atteints de retard de croissance intra-utérine ;*

- l'étude des facteurs maternels et d'environnement susceptibles de modifier la croissance fœtale ;*

- l'étude théorique de la croissance fœtale et placentaire normales et pathologiques, avec une meilleure connaissance de l'unité foeto-placentaire ;*

- la création de modèles expérimentaux de malnutrition fœtale que nous envisagerons dans le chapitre physiopathologique.*

L'APPORT DES ETUDES ULTERIEURES

- En 1964, VERGER et MALARRIVE (260) étudient 155 cas de "débilité congénitale" (enfants de poids inférieur ou égal à 2.500 g et d'âge gestationnel supérieur ou égal à 35 semaines).

Ils soulignent l'importance fondamentale de la toxémie gravidique représentant 29,6 % des étiologies.

Cependant, un travail de BEAUDRY (19) n'avait pas trouvé un poids de naissance significativement diminué chez les enfants de mères toxémiques par comparaison avec une population normale.

Ils retiennent comme autres étiologies les hémorragies répétées au cours de la grossesse (9 %), l'éthylisme maternel (6,4 %), les hydramnios (2,5 %). Mais 1/3 des observations (55 enfants) ne permet pas de retenir une étiologie.

- ROSSIER en 1966 (216) et 1967 (217), dans la thèse de M.F. PINAUD (203) analyse 134 cas de retards de croissance intra-utérins. Les étiologies sont les suivantes :
 - . toxémie gravidique : 29 % soit 30 cas auxquels les auteurs ajoutent 6 cas avec hématome rétroplacentaire ou infarctus placentaires multiples ;
 - . affections utéro-placentaires : 14 % (placenta praevia, malformations utérines...) auxquelles sont rattachés 3 hydramnios et 1 oligoamnios ;
 - . anomalies de la nidation et de l'équilibre hormonal de la gestation : 21 %, représentant 29 cas (dont 13 fois présence de métrorragies répétées) ;
 - . maladies maternelles chroniques (10 cas) ou aiguës (5 cas) ;
 - . multiparité et travaux fatigants : 12 cas ;
 - . aucune étiologie : 24 cas.
- Enfin, un groupe de 13 enfants est étudié séparément et pour ceux-ci est proposé le nom de nanisme intra-utérin idiopathique, car si aucune étiologie ne peut être trouvée, ils conservent un nanisme définitif.
- NORTH en 1966 (188) expose les résultats d'une étude menée au Memorial Hospital entre juillet 1957 et décembre 1964, recherchant les antécédents maternels, gravidiques de 680 enfants moyennement hypotrophiques à terme (2.000 à 2.500 g) et de 82 autres sévèrement malnutris (1.000 à 2.000 g à terme) en les comparant à un groupe d'enfants normaux à terme, et de prématurés vrais. Aucune différence n'est trouvée pour l'âge, le poids et la taille maternels.

Sont ensuite envisagées :

- . la parité : les prématurés vrais sont plus souvent nés de mères multipares.
- . les fausses couches antécédentes : plus fréquentes chez les prématurés vrais et hypotrophiques moyens (11 %) que chez les témoins à terme (2 %) et les enfants sévèrement malnutris (6 %).

- le poids de naissance des enfants antérieurs : 19 % des mères du groupe hypotrophique moyen ont un faible poids de naissance, et 13 % de leurs grossesses antérieures ont abouti à un enfant de moins de 2.500 g, contre 6 % pour le groupe témoin.
- la prise de poids maternelle est plus faible chez toutes les mères d'enfants de moins de 2.500 g (prématurés ou dysmatures) ; la différence est significative par rapport aux mères du groupe témoin.
- les complications de la grossesse :

hémorragies : 18 % prématurés vrais
7 % hypotrophiques

toxémie et hypertension : 21 % hypotrophiques
11 % prématurés

anémie chronique : 12 % prématurés
7 % hypotrophiques

les autres complications (diabète, cardiopathie, iso-immunisation Rh, maladies infectieuses et dystocies) sont plus fréquentes chez les mères d'enfants de moins de 2.500 g, sans différence entre prématurés et dysmatures.

- le poids placentaire : il varie avec le poids de l'enfant, mais il n'y a pas de différence significative entre prématurés vrais et dysmatures.

- SCOTT et USHER (233) sur 3.714 naissances entre le 1.07.61 et le 30.06.62 trouvent 277 enfants (soit 7,4 %) atteints de malnutrition foetale modérée (poids allant de 15 à 24 % au-dessous de la moyenne des courbes de STREETER), et 95 enfants (soit 2,6 %) avec malnutrition sévère (déficit pondéral supérieur ou égal à 25 %).

Ils font à partir de cet échantillon une analyse des facteurs maternels susceptibles d'affecter l'incidence de la malnutrition foetale.

Ils retiennent une association directe de la malnutrition foetale avec :

- la primiparité : (13,5 % ont des enfants malnutris contre 8,4 % chez les multipares). L'incidence est aussi augmentée chez les mères de moins de 20 ans et célibataires (13,5 %).
- l'existence d'enfants de faible poids de naissance, ou décédés en période néo-natale, dans les grossesses antérieures ; ils constatent une notion familiale, plusieurs enfants malnutris in utero se retrouvant dans certaines fratries.
- le faible poids de naissance de la mère, alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée avec le poids et la taille du père et de la mère.
- la diminution du poids placentaire : le placenta des enfants nés malnutris est moins lourd que celui des témoins de même âge gestationnel.
- la rupture prématurée des membranes (supérieure à 12 heures avant l'accouchement) ; la durée du travail (incidence augmentée en cas de travail dépassant 10 heures).
- la carence des soins anté-nataux.

Ils ne remarquent par contre aucune relation significative entre mal-nutrition foetale et :

- . toxémie gravidique (14,5 % incidence correspondant à la population générale),
- . maladies maternelles chroniques,
- . existence de fausses couches antécédentes ; de placenta praevia,
- . niveau socio-économique,
- . post-maturité.

- DUNSTED (191-192) étudie les anomalies de la croissance foetale humaine à partir de 3 groupes d'enfants : une série témoin de 225 nouveau-nés ayant un poids de naissance moyen de 3.345 g ; une série d'enfants dont la croissance a été retardée : 90 nouveau-nés dont le poids moyen est de 2.608 g ; une série de 77 dont la croissance a été accélérée (4.420 g).

L'auteur analyse la répartition du poids de naissance dans les fratries : ainsi pour chacun des groupes précédemment cités, ont pu être établis les poids à la naissance de 198, 110 et 185 enfants.

La répartition de ces poids par rapport à la moyenne se présente de la façon suivante :

	+2 DS	+1 DS	+1 à -1 DS	-1 DS	-2 DS
Témoins %	3,6	16,7	58,4	15,4	5,9
Hypo-trophiques	0	0	40,8	39,8	19,4
Poids excessif	24,9	32,6	40,9	0,55	1,05

Les résultats sont hautement significatifs et montrent que les mères ayant déjà un enfant hypotrophique exercent un effet néfaste sur la croissance intra-utérine de tous leurs enfants ; inversement, les mères ayant déjà eu un enfant dont la croissance a été excessive ont plus fréquemment des enfants de ce type.

Par ailleurs, le poids moyen de naissance des mères ayant eu des nouveau-nés hypotrophiques est 2.722 g contre 3.220 g pour la série témoin.

DUNSTED suggère que la croissance intra-utérine puisse être contrôlée par 2 variables :

- . la discordance antigénique entre la mère et le fœtus,
- . et surtout un "facteur maternel de régulation".

Il faut souligner que l'ensemble des mères dont la descendance a été analysée, a été sélectionné quel que soit le groupe dans une population prospère et en bonne santé, bénéficiant d'excellents soins obs-

tétricaux et pédiatriques, ce qui permet de réduire le rôle d'autres facteurs pathologiques sur la croissance foetale.

- BAZSO (16) envisage les causes du retard de croissance intra-utérin à partir de 25.658 naissances de 1950 à 1962 à DEBRECEN (Hongrie), permettant de réunir 289 enfants hypotrophiques à terme.

Il remarque :

- . la proportion anormalement élevée des primipares (plus de 50 %),
- . l'existence de complications de la grossesse dans 96 cas (par contre 193 cas avec grossesse normale), dont 7,2 % par toxémie gravidique ; d'autres maladies sont envisagées (cardiopathies, maladies infectieuses chroniques ou aiguës, troubles endocriniens) ; mais est aussi retenu le rôle de l'alcoolisme, du tabagisme et d'une nutrition insuffisante de la mère avant et après la grossesse.

- . l'importance des anomalies placentaires, tant macroscopiques (dans 46,7 % des cas, le poids du placenta était inférieur à celui d'un placenta du prématuré vrai de même poids de naissance et d'un nouveau-né à terme de poids normal ;

dans 19,7 % des cas, existaient des zones infarctées intéressant plus du quart de la surface totale : dans 5,8 % des cas, des anomalies du cordon),

que microscopiques (retard de maturation placentaire, micro-infarctus multiples, villosités avasculaires...).

Ces dernières anomalies pourraient rendre compte d'un syndrome d'insuffisance placentaire, alors que la grossesse fut normale.

- WINICK (272) a analysé par les techniques modernes les placentas des enfants malnutris, il a recherché la possibilité d'anomalies biochimiques en comparant poids total, taux de protéines, contenu en DNA et RNA de placentas d'enfants trop petits pour l'âge gestationnel (25) et de placentas d'enfants normaux.

Par ailleurs, les enfants malnutris sont subdivisés en 2 groupes selon qu'ils présentent (8 enfants) ou non (17 enfants) des malformations congénitales majeures. Les résultats sont les suivants :

- . poids du placenta : il est normal pour l'âge gestationnel chez les 8 enfants malformés, plus petit pour l'autre groupe.
- . DNA placentaire : normal en valeur absolue mais en réalité il y a une diminution proportionnelle au poids pour le groupe des enfants malnutris sans malformations.
- . taux protéique placentaire : normal pour les 2 groupes.
- . RNA placentaire : normal pour les malformés, augmenté pour l'autre groupe.

Ainsi, pour l'étiologie qui nous intéresse - la malnutrition intra-utérine pure - les placentas sont petits pour l'âge gestationnel, contiennent une quantité diminuée de DNA (une réduction du nombre de cellules), un contenu protéique diminué proportionnellement au poids et au DNA (le rapport protéine /DNA est normal). Enfin, l'augmentation du rapport RNA/DNA pourrait être un stigmate d'insuffisance placentaire.

- WIGGLESWORTH (268-269-270), s'appuyant sur des expériences animales que nous reverrons, pense pouvoir affirmer que le poids d'un enfant à la naissance est d'abord déterminé par des facteurs d'environnement intra-utérin plutôt que par la constitution génétique propre du fœtus.

Dès lors, il faut rechercher les facteurs pouvant altérer la nutrition foetale et qui peuvent se situer :

- au niveau de la nutrition maternelle : mais à ce sujet les données de l'observation humaine ont montré qu'une malnutrition maternelle sévère est longtemps bien tolérée avant que le fœtus en souffre, et deux exemples sont classiquement avancés (25-129) :

la famine observée en Hollande en 1945 rendit 50 % des femmes non enceintes aménorrhéiques, alors que le poids moyen des nouveau-nés diminua de 250 g (avec augmentation du taux de prématuration) (SMITH, 1947).

la famine de Léninegrad en 1942 où le poids moyen des nouveau-nés baissa de 500 à 600 g, et où le taux de prématuration atteignit 41 % (ANTONOV, 1947).

Malgré ce relatif optimisme, il est bien établi un parallélisme entre la malnutrition maternelle chronique, les conditions socio-économiques défavorables et la fréquence du syndrome de malnutrition foetale.

- au niveau du transfert foeto-maternel des éléments nutritifs assurant la croissance qui implique :

une intégrité placentaire anatomique : et il a bien été montré que les placentas des enfants nés malnutris avaient une petite taille avec diminution de la surface villositaire chorionique utilisable ;

mais aussi une circulation maternelle et foetale normale : à cet égard, le calibre des vaisseaux utéro-placentaires responsables du débit sanguin arrivant au fœtus est primordial. Or, la toxémie gravidique peut entraîner des lésions obstructives des vaisseaux utéro-placentaires.

Enfin, il est montré que si la croissance de l'utérus et de ses vaisseaux est inadéquate chez l'enfant, celui-ci pourra à son tour altérer la croissance de la ^{de} génération suivante (de sa progéniture) : un environnement intra-utérin favorable pourrait ainsi se transmettre de génération en génération, rendant compte d'un "cercle vicieux" de malnutrition intra-utérine.

- YOUNOSZAI (285) s'est attaché à comparer le poids du placenta, sa surface déciduale, son épaisseur et le diamètre des cordons chez 3 groupes de nouveau-nés : 26 prématurés normaux de 28 à 36 semaines, 85 enfants à terme normaux de 37 à 42 semaines, et 52 enfants avec retard de croissance intra-utérin de 37 à 42 semaines.

Tous ces paramètres sont plus petits chez ce dernier groupe (comme le montre le tableau ci-après), alors que le rapport pondéral foeto-placentaire reste normal pour l'âge gestationnel. La surface placentaire déciduale paraît être un facteur déterminant du poids du nouveau-né.

Enfants	Prématurés	A terme	R.C.I.U.
Poids naissance	2035 $\pm$ 80	3313 $\pm$ 49	2295 $\pm$ 52
Poids placenta (g)	330 $\pm$ 13,0	420 $\pm$ 8,5	311 $\pm$ 6,4
Surface déciduale cm ²	230 $\pm$ 11,7	253 $\pm$ 6,6	204 $\pm$ 6,2
Epaisseur placenta cm	1,43 $\pm$ 0,04	1,64 $\pm$ 0,05	1,54 $\pm$ 0,05
Densité	0,993	0,995	0,996
Diamètre cordon mm	9,5 $\pm$ 0,02	10,1 $\pm$ 0,01	7,1 $\pm$ 0,02
Rapport pondéral foeto-placentaire	6,2	7,9	7,8

- THOMSON et coll (251) ont recherché à partir de 52.004 naissances (Aberdeen) s'il existait une relation entre poids de naissance et poids du placenta.

Ils concluent que le poids est un très mauvais indice de la valeur fonctionnelle placentaire, et que l'"insuffisance placentaire" relevant uniquement d'un placenta de trop petite taille est probablement rare.

- PAGE (194-195) s'est efforcé de montrer l'importance des fonctions d'échanges du placenta, organe placé entre la circulation maternelle et foetale.

Etudiant ensuite la régulation de la croissance foetale, il montre que les facteurs endocriniens (hormone de croissance, thyroïde, surrénales) n'interviennent pas, à l'exception de l'insulinémie foetale qui paraît être un des facteurs primordiaux de la régulation de croissance.

L'insuline ne peut jouer son rôle qu'à condition d'un apport adéquat d'hydrates de carbone. Cet apport est conditionné par le taux du flux sanguin maternel à travers la surface de diffusion placentaire ; il y a donc un rapport entre le poids foetal et la surface villositaire totale ; entre ce poids et le caractère adéquat ou non de la circulation utéro-placentaire (ce qui inclut aussi la taille et le rendement cardiaques, la taille de l'aorte, la vascularisation utérine).

Ainsi, la malnutrition intra-utérine constitue la cause la plus habituelle du retard de croissance foetal et le dénominateur commun de la malnutrition foetale est une limitation de la surface placentaire d'échange et/ou une limitation du flux sanguin maternel par unité de surface d'échange.

Il en résulte une réduction de la concentration artérielle maternelle en éléments nutritifs (en particulier en hydrates de carbone).

Pour PAGE, la malnutrition maternelle peut jouer un rôle complémentaire en produisant des lésions placentaires ou en augmentant la fréquence du travail prématuré et des complications obstétricales.

La petite taille maternelle et la faible prise pondérale pendant la grossesse, peuvent être mises en corrélation avec un volume cardiaque plus petit. Les maladies réno-vasculaires (toxémie, hypertension artérielle) gravidiques agissent par une diminution du flux sanguin utérin.

- Pour BATTAGLIA (14) la cause principale de retard de croissance foetale est aussi la malnutrition qui agit par l'intermédiaire d'une insuffisance placentaire. L'auteur insiste sur les difficultés rencontrées pour trouver une méthode permettant d'évaluer correctement la fonction placentaire.
- LUGO et CASSADY (164) à propos de l'étude de 233 enfants avec retard de croissance intra-utérin (plus de 2 DS au-dessous du poids moyen pour l'âge), insistent sur le rôle des conditions socio-économiques, nutritionnelles et d'environnement.

Ils retrouvent la grande fréquence des naissances antérieures de faible poids, mais aussi le risque important de récurrence : certaines mères compromettent à chaque naissance la croissance de leur fœtus.

- ROUSSEAU et coll. (219) recherchent les antécédents maternels de 383 enfants de poids compris entre 1.501 et 2.500 g répartis en 4 groupes de croissance intra-utérine selon la méthode de Van den BERG.
 - . Ils ne trouvent aucune différence significative entre les groupes pour la taille maternelle, la légitimité de la grossesse ;
 - . Il existe un nombre élevé de primipares, également réparties dans les 4 groupes ; il en est de même pour le syndrome vasculo-rénal gravidique, les antécédents d'avortements.
 - . Les antécédents d'accouchements prématurés sont plus fréquents dans le groupe I ; d'enfants nés hypotrophiques dans le groupe III.

Ainsi, il y a une tendance pour les grossesses futures à la reproduction du même type d'enfant de faible poids (soit prématuré s'il y a déjà un enfant prématuré, soit hypotrophique dans l'autre cas).

- DUMONT et coll. (92-93-94) ont fait une revue récente des facteurs influençant la croissance du fœtus in utero et une étude des étiologies à propos de 125 cas d'hypotrophie foetale.

Ils retrouvent avec une grande fréquence les syndromes vasculo-rénaux de la grossesse : 26,4 % de néphropathies ou toxémies gravidiques ; l'hypertension est alors à l'origine d'une ischémie utéro-placentaire à laquelle peuvent s'ajouter les lésions placentaires anatomiques.

De nombreux autres facteurs maternels sont analysés : la taille et le poids maternels jouent un rôle certain ; la primiparité (et surtout primipare âgée) est souvent rencontrée ; des malformations utérines

sont trouvées dans 18,6 % des cas ; l'intervention d'un facteur maternel de régulation, génétique, est critiqué à la lumière des problèmes des hypotrophies foetales à répétition qui semblent plutôt relever d'une étiologie vasculaire.

Parmi les facteurs nocifs susceptibles de retentir sur la croissance foetale, il faut aussi retenir le tabagisme (YERUSHALMY, 280 et COMSTOCK, 67 ; BUTLER et ALBERMAN, 44) et plus récemment les effets de la drogue ; tous deux seraient responsables d'anorexie maternelle et de vaso-constriction utérine.

Ainsi, chez les mères tabagiques, il y a une augmentation considérable des naissances d'enfants de faible poids et la réduction pondérale moyenne varie dans les études de 150 à 280 g ; elle survient au cours des dernières semaines de grossesse et est directement en relation avec le nombre de cigarettes fumées par la mère.

- Le rôle possible d'un état d'hyper-coagulabilité maternelle a été discuté par FRIGOLETTO (111). L'exagération de la tendance physiologique à l'hypercoagulabilité au cours de la grossesse pourrait rendre compte de perturbations dans la vascularisation utéro-placentaire.

Le retard de croissance intra-utérin limité à la malnutrition foetale telle que nous l'avons définie, relève donc d'un mécanisme unique : la perturbation des échanges materno-foetaux transplacentaires. Cette suspicion peut être étayée par la constatation d'anomalies morphologiques placentaires, mais il faut bien reconnaître que plus fréquemment le placenta est apparemment normal et l'enfant pourtant mal-nutri. Bien qu'aucun moyen actuel ne permette d'en apporter la preuve formelle, tout conduit à affirmer que le placenta a été fonctionnellement insuffisant.

B - FREQUENCE DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN

La fréquence de la malnutrition foetale est impossible à déterminer avec précision, car la majorité des chiffres cités concerne l'ensemble des retards de croissance intra-utérins.

Par ailleurs, deux sortes de fréquences sont également intéressantes :

- 1 - La fréquence du retard de croissance intra-utérin par rapport à la totalité des naissances.

Là, les chiffres sont essentiellement fournis par les obstétriciens, et des différences notables sont observées suivant la limite inférieure choisie pour la dysmaturité, et aussi suivant que l'on n'envisage que les nouveau-nés à terme ou l'ensemble prématurés + nouveau-nés à terme hypotrophiques.

Outre les chiffres déjà rapportés au début, il faut encore citer les fréquences trouvées par :

COLMAN (66) : 2 % des enfants pèsent moins de 2.500 g à terme ;
 RABAL (207) : 0,55 % ; DUNSTED (191) : 1, 8 % ;
 SCOTT et USHER (233) : 7,4 % avec hypotrophie moyenne, et 2,6 % très hypotrophiques ;
 GRUENWALD (120) : 2 à 3 % des poids de naissance sont inférieurs à 2 DS par rapport à la moyenne ;
 WARKANY (264) : 0,17 %, en ne comptant que les survivants, ou 0,2 % en comptant les mort-nés ;
 BAZZO (16) : 1,13 %.

La fréquence des nouveau-nés dysmatures parmi les post-matures est diversement appréciée : WAGNER (262) cite les chiffres suivants :

les enfants nés après 41 semaines représentent 25 % de toutes les naissances et 50 % sont dysmatures,
 après 42 semaines, 10 % de toutes les naissances, et 70 % sont dysmatures,
 après 43 semaines, 5 % de toutes les naissances, et 75 % sont dysmatures.

Pour ce même auteur, la dysmaturité représente 12 % des naissances vivantes.

Pour SCOTT et USHER (233) l'hypotrophie foetale se retrouve dans 8,1 % des cas de nouveau-nés post-matures.

Dans l'étude de DUMONT et coll. (92-93) 109 cas ont été observés sur une série continue de 11.402 naissances, soit une fréquence de 0,95 %.

Pour PAGE (194), l'incidence des nouveau-nés pesant entre 1.500 g et 2.500 g pour un âge gestationnel supérieur à 37 semaines est de 5,7 % dans la race blanche, et 11,1 % dans la race noire.

Pour YERUSHALMY (281), en ne comptant que les nouveau-nés de plus de 37 semaines, il trouve 2,2 % à Oakland et 3,6 % à New-York de la totalité des naissances.

2 - La fréquence des retards de croissance intra-utérins parmi le groupe des nouveau-nés de moins de 2.500 g

- La fréquence des enfants de poids inférieur ou égal à 2.500 g intéresse particulièrement les néo-natologues. Elle est influencée par de nombreux facteurs :

- . L'altitude (l'hypoxie) : l'incidence passe de 30,8 % à 10,4 % de haute en basse altitude (237).
- . La race et le niveau socio-économique : 22 % au Pakistan (209) dont 17 % de retard de croissance intra-utérin, mais le poids moyen de l'enfant à terme n'est que 2.800 g !

De même ROSA (214) trouve des poids moyens extrêmement variables d'un pays à l'autre (par exemple : 3.478 g en Irlande contre 2.771 g en Inde) avec une fréquence des enfants pesant 2.500 g ou moins aussi variable (respectivement pour ces pays : 5,9 % et 28 %).

Le poids de naissance moyen varie pour une même race avec le niveau socio-économique : ainsi à Calcutta il peut être de 3.017 g (haut niveau) ou de 2.774 g (bas niveau).

Ainsi, la fréquence de la malnutrition foetale peut varier parallèlement à l'état nutritionnel de la mère.

- Mais la plupart des auteurs s'accordent pour trouver une même proportion de retard de croissance intra-utérin parmi les nouveau-nés d'un poids inférieur ou égal à 2.500 g :

31 % (66), 30 % (188), 45 % (164), et 10,6 % d'enfants de 2.500 g ou moins pour GRUENWALD (121) parmi lesquels il y a 30 % de retard de croissance intra-utérin ;

40 % pour PAGE (195) ; 45 % pour YERUSHALMY (281) ;

35 % dans l'enquête "Perinatal Mortality Survey" en 1963 (44).

Il faut noter, outre l'importance numérique des enfants avec retard de croissance intra-utérin, la quasi impossibilité d'établir des statistiques valables au niveau des Centres de Pathologie néonatale, car tous les dysmatures ne sont pas hospitalisés en milieu pédiatrique.

C - ASPECT CLINIQUE DE L'ENFANT MALNUTRI

Il est habituel dans la littérature, comme l'a montré WIGGLESWORTH (270), d'opposer deux aspects différents des enfants avec retard de croissance intra-utérin :

- Un premier groupe est constitué d'enfants dont l'aspect morphologique est d'emblée évocateur : enfant pâle, long et très maigre (sans pannicule adipeux sous-cutané et avec des masses musculaires réduites), au visage triangulaire avec front très large allant de pair avec un volume crânien disproportionné par rapport à la minceur générale.

La peau est volontiers sèche, fine, craquelée et desquame sur le tronc et les membres ; là où elle est craquelée, elle peut être teintée en jaune par une imprégnation méconiale.

Il s'agit donc de véritables "foetus araignées".

- Un second groupe n'a par contre aucune particularité permettant de le différencier facilement d'un prématuré vrai de même poids.

L'aspect est en effet harmonieux car taille, poids et périmètre crânien sont également réduits. Les caractères cutanés de sécheresse sont inconstants.

L'aspect est celui d'un "nanisme" harmonieux.

Pour GRUENWALD (120), ces différences ne sont que l'expression des variations dans le moment et la sévérité du stress responsable du retard de croissance ; le premier groupe correspond à une détresse foetale peu sévère et peu prolongée, le second groupe à une détresse foetale chronique et plus marquée.

D'autres auteurs ont voulu opposer ces deux aspects cliniques et en faire l'expression de deux étiologies différentes :

- Le premier groupe aurait un aspect "foetopahtique" et correspondrait à la malnutrition intra-utérine, en particulier aux enfants nés de mères toxémiques.
- Le second groupe aurait un aspect "embryopathique" et se rencontrerait dans les causes génétiques (trisomie 21...) et infectieuses (rubéole...).

Nous verrons que des corrélations physiopathologiques ont été faites, d'après les travaux de WINICK (275-278) permettant d'avancer que dans le premier cas il n'y aurait qu'un défaut de la croissance cellulaire (avec pour résultat des cellules plus petites dans les organes, mais en nombre normal), et dans le second cas, il s'agirait d'un défaut de division cellulaire (aboutissant à une diminution définitive du nombre cellulaire total).

Dès 1968, WIGGLESWORTH (270) soulignait cependant que ces deux aspects constituaient deux extrêmes et qu'il ne fallait pas les considérer comme s'excluant mutuellement.

Nous sommes de cet avis car dans notre étude, limitée volontairement à la malnutrition foetale (à l'exclusion de toute cause infectieuse, génétique, embryopathique...), nous avons trouvé ces deux aspects physiques avec même prédominance d'une morphologie comparable à celle d'un prématuré vrai.

IV - PATHOLOGIE NEO-NATALE DE L'ENFANT MALNUTRI

A - MORTALITE, MORBIDITE ET MALFORMATIONS CONGENITALES

1 - Le problème de la mortalité du prématuré, selon la définition de l'O.M.S.

(1950) a été envisagé rapidement dans la littérature, les études cherchant quelle était l'influence de la maturité foetale sur le taux de mortalité, en particulier dans le travail de STEINER et POMERANCE (241) analysant 791 enfants nés vivants répartis en 5 groupes d'âge gestationnel, avec les constatations suivantes :

GROUPE	AGE GESTATIONNEL	MORTALITE %
I	< 29 semaines	82,1 ± 2,6
II	30-33	23,5 ± 2,2
III	34-37	6,4 ± 1,1
IV	38-40	5,7
V	Inclassable	---

mais répartis également en 4 groupes de poids de naissance :

Poids g	1000	1000-1499	1500-1999	2000-2250
% morts	98,2	45,6	14,8	2,6

Les conclusions de l'auteur sont les suivantes : 2 facteurs influencent les chances de survie d'un enfant pesant moins de 2.500 g, son poids et son degré de maturation.

Pour un groupe gestationnel donné, le taux de mortalité varie inversement avec le poids de l'enfant, les plus lourds ayant la plus faible mortalité.

La mortalité globale des enfants de moins de 2.500 g (exclusion faite des grossesses multiples) est de 21,9 % pendant la période de temps analysée (1941 à 1945).

- En 1955, SCHLESINGER et ALLANAY (228) étudiant 436.254 naissances vivantes de New-York (1949 à 1951), aboutissent à des conclusions intéressantes :

- Pour chaque groupe de poids (inférieur ou égal à 2.500 g), une durée de gestation plus longue augmente les chances de survie ;
- Dans chaque groupe d'âge gestationnel (inférieur ou égal à 36 semaines) un poids de naissance plus élevé augmente les chances de survie.

De la littérature, se détachent ensuite les travaux portant exclusivement sur le groupe des retards de croissance intra-utérins et ceux comparant prématurés vrais, retards de croissance intra-utérins, nouveau-nés normaux à terme et post-matures.

- Ainsi, les premières études concernant l'enfant hypotrophique vis-à-vis de la mortalité, sont celles de RUMBOLZ et Mac GOOGAN (220) trouvant 45 % de mortalité foetale pour 20 enfants analysés (8 décès, dont 5 survenus pendant le travail), JARVINEN et coll. (140) : 7,9 % de décès sur 240 cas. Ces études n'ont évidemment aucune valeur statistique car elles concernent de trop faibles effectifs.

WARKANY (264) conclut à une haute mortalité néo-natale, ayant constaté 5 décès pour 27 cas.

NARBOUTON et ROSSIER (182) trouvent une mortalité globale de 11 % (35 décès pour 309 cas), apparaissant inférieure à celle des prématurés vrais de moins de 2.000 g (29,2 %).

Par ailleurs, la mortalité des "enfants débiles" est d'autant plus forte que le poids de naissance est plus faible.

COLMAN et RIENZO (66) ne trouvent qu'une faible mortalité de 3,4 %, mais pour un travail concernant 128 retards de croissance intra-utérins.

BUTLER (42-43) et les auteurs du "British Perinatal Survey" (44) ont comparé les conditions étiologiques et la mortalité néo-natale des hypotrophiques à terme (39 à 41 semaines) avec celle des nouveau-nés normaux de même âge gestationnel :

- Le groupe de dysmatures comprend un excès de mères jeunes (< à 20 ans et de 20 à 24 ans), de primipares (52,1 % contre 37,4 %) ; ces mères sont souvent issues des classes les moins favorisées, ont généralement une taille plus petite (32,7 % mesurent moins de 157 cm contre 19,9 % dans le groupe témoin).

La grossesse a été marquée le plus souvent par une pré-éclampsie sévère (14,2 % contre 5,3 %).

Le tabagisme est plus fréquent chez les mères de dysmatures (39,8 %) que chez les mères des enfants témoins (26,3 %).

- Surtout, la mortalité (mort-nés et morts néo-natales) des dysmatures est beaucoup plus élevée : plus de 8 fois celle des nouveau-nés normaux de même âge gestationnel :

	DYSMATURES	TEMOINS
Mort-nés	93,6 ‰	10,9 ‰
Mortalité néo-natale (par rap. aux naissances vivantes)	54,4 ‰	6,4 ‰

VERGER et MALARRIVE (260) constatent une mortalité globale de 18,6 % sur 155 cas, avec néanmoins une variation importante selon l'année considérée (parallèlement aux modifications thérapeutiques néo-natales) : 38 % en 1956 et 12 % seulement en 1960.

GRUENWALD donne des résultats différents selon ses travaux :

- En 1963 (120), à partir d'un matériel d'autopsie, il constate une haute mortalité périnatale, atteignant 24 % lorsque le poids de l'enfant est au moins à 2 DS au-dessous de la moyenne ; pour un âge gestationnel supérieur ou égal à 37 semaines, la mortalité est de 15 %.

Par ailleurs, le taux de mortalité varie suivant le groupe d'enfants étudiés en fonction de l'étiologie : 53 % dans les cas d'hypertension maternelle ; 42 % pour les jumeaux hypotrophiques ; 38 % pour les hypotrophiques malformés, et 21 % lorsque la grossesse n'a été marquée d'aucune complication.

- En 1964 (121), à partir de 5.000 accouchements, il analyse la mortalité périnatale des enfants dont le poids de naissance est inférieur ou égal à 2.500 g ("Low. birth weight").

En excluant ceux dont le poids est inférieur à 1.000 g, ces enfants représentent 9,6 % de la totalité des naissances.

Il constate la mortalité périnatale importante de ce groupe de nouveau-nés : 1 sur 8 de 1.001 g à 2.000 g sont mort-nés, et 1 sur 5 décèdent après la naissance ; pour les enfants de 2.001 g à 2.500 g, les mort-nés représentent 3,6 % et les morts néo-natales 8,1 %.

L'auteur envisage ensuite la mortalité des enfants avec retard de croissance intra-utérin (définis par un poids inférieur à 2 DS par rapport à la moyenne) : 127 naissances répondent à ce critère, réparties entre 33 et 42 semaines d'âge gestationnel. La mortalité néo-natale est élevée quelle que soit la tranche de poids considérée.

Mortalité périnatale du retard de croissance intra-utérin (%)

POIDS DE NAISSANCE	MORT-NES	MORTS NEO-NATALES
1001 - 2000	16,3	18,6
2001 - 2250	4,2	12,5
1001 - 2250	11,9	16,4
2251 - 2500	5,0	1,7
1001 - 2500	8,7	9,4

Ces chiffres, valables pour des nouveau-nés de poids de naissance à -2 DS, diffèrent peu (à groupe de poids identique) de ceux constatés chez des nouveau-nés de poids de naissance à -1 DS, 0, +1 DS et +2 DS, pour ce qui est de la mortalité néo-natale.

Néanmoins, à poids égal, la mortalité néo-natale est plus élevée chez les enfants d'âge gestationnel le plus bas (c'est-à-dire prématurés vrais).

Par contre, les mort-nés sont plus nombreux chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin.

Au total, la mortalité périnatale globale des retards de croissance intra-utérins est de 18,1 %, alors que celle des enfants de plus de 2.500 g n'est que de 0,7 %.

- . La même année, GRUENWALD (122) envisage la mortalité périnatale des enfants nés après terme (post-matures) ; elle est beaucoup plus importante que celle des enfants à terme chez les primipares en raison d'une augmentation considérable des mort-nés.

WAGNER (262) estime que la mortalité périnatale aux U.S.A. est de 30 ‰ : 4 de ces 30 morts périnatales (soit 1/8) seraient le fait d'enfants répondant aux critères de dysmaturité.

- NORTH (188) compare un groupe d'enfants à terme avec retard de croissance intra-utérin moyen (680) ou sévère (82), avec un groupe de prématurés vrais (370) accordé pour le poids, et un groupe de nouveau-nés de poids normal à terme. Il envisage :
 - . La mortinatalité : 6 à 8 % pour les prématurés,
20 % pour les retards de croissance sévères,
3 % si le retard n'est que modéré,
0,5 % dans le groupe témoin.
 - . La mortalité néo-natale : 7 % pour les prématurés,
3 % pour les retards modérés,
0,3 % pour les témoins.
- BAZSO (16) trouve une mortalité périnatale de 12,1 % avec pour la moitié, des décès survenus avant l'accouchement.
- SCOTT et USHER (233), sur 3.714 naissances du 1.07.61 au 30.06.62 constatent 7,4 % de malnutrition foetale moyenne et 2,6 % sévère.

La mortalité néo-natale dans un groupe témoin (poids de naissance normal) est de 0,9 %. Dans le cas de malnutrition foetale modérée, elle est de 1,1 % ; mais elle augmente à 9,5 % si la malnutrition est sévère (c'est-à-dire si le poids de naissance est inférieur d'au moins 25 % au poids moyen pour l'âge, ce qui correspond au 3e percentile).

La mortinatalité est respectivement de 1,0 % (témoin), 1,8 % (malnutrition modérée) et 7,7 % (sévère)/

Au total, les auteurs établissent clairement que plus le degré de malnutrition foetale est important, moins les chances de survie sont bonnes : ceux qui ont un poids de 40 % ou plus au-dessous de la moyenne ont seulement 53 % de chances de survie.

- YERUSHALMY (281-282) considère le taux de mortalité néo-natale et ultérieure, par sexe et race, dans chacun des 5 groupes qu'il a définis.

Dans l'étude de 1965 (281) basée sur 350.240 naissances de New-York entre 1957 et 1959, les résultats sont les suivants :

	% MORTALITE NOUVEAU-NES		1 à 11 mois	12 à 23 mois
	Garçons	Filles		
I	70,6	59,8	4,4	0,19
II	11,5	7,0	1,6	0,19
III	4,2	2,2	1,1	0,17
IV	1,5	1,1	0,77	0,13
V	0,54	0,39	0,41	0,10

La mortalité néo-natale des hypotrophiques à terme (groupe III) est inférieure à celle des prématurés vrais de même poids (groupe II), mais supérieure à celle des nouveau-nés de même âge gestationnel et de poids normal (groupe IV).

Dans tous les groupes, la mortalité néo-natale est plus élevée chez les garçons que chez les filles.

Dans le second travail (282) les constatations sont identiques, bien que les taux de mortalité néo-natale trouvés dans chaque groupe soient légèrement différents.

Groupe II : 10,4 % - Groupe III : 3,2 % - Groupe V : 0,47 %.

- Van den BERG et YERUSHALMY (23) utilisant le même principe, étudient avec plus de précision la relation entre le taux de croissance intra-utérin et la mortalité en sélectionnant 4 groupes d'enfants de même poids de naissance mais d'âges gestationnels très différents (exemple : 1er groupe = 34,1 semaines, et 4e groupe = 40,5 semaines).

Ils montrent ainsi que le groupe d'âge gestationnel le plus court a une mortalité néo-natale deux fois supérieure à celle des trois autres groupes.

Par ailleurs, le taux de mortalité des enfants d'âge gestationnel le plus long (groupe 4) est légèrement plus élevé que celui des deux groupes intermédiaires.

Ces 4 groupes d'enfants sont suivis pendant la première année au moins, ce qui permet aux auteurs de constater la plus grande morbidité dans le groupe 4 : ces enfants, bien qu'accusant une mortalité néo-natale moindre que celle des vrais prématurés du groupe 1 sont ensuite plus souvent malades.

Le groupe 4 ainsi déterminé correspond bien à celui du retard de croissance intra-utérin et les différents taux de croissance des fœtus de

ces 4 groupes s'accompagnent d'une différence encore plus marquée de la croissance intra-utérine de leur placenta :

Groupes	{	1	2	3	4	(même poids de naissance et âge gestationnel croissant de 1 à 4)
Poids moyen du placenta	{	379	358	340	326	

Van den BERG (24) étudie en 1968, plus en détail, le problème de la morbidité des groupes d'enfants tels qu'ils ont été définis par YERUSHALMY (280). Ainsi, 181 nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin sortent de l'Hôpital, 154 sont revus à 1 an, et 113 à 2 ans. Ils seront comparés aux prématurés vrais (groupes I et II) et aux nouveau-nés de plus de 2.500 g (groupes IV et V).

Les résultats sont les suivants :

- Pour les maladies aiguës : les groupes I, II, III (c'est-à-dire tous les "low birth weight") n'ont pas eu plus de maladies que les enfants de poids supérieur à 2.500 g (respectivement 386 et 393 maladies aiguës pour 100 enfants au cours de la 1ère année, et 382 contre 352 au cours de la seconde).

Une comparaison est ensuite faite entre les trois groupes d'enfants de moins de 2.500 g : le groupe III a présenté plus de maladies aiguës mais la différence n'est pas significative.

- L'étude de la sévérité des maladies ne montre pas de différence notable entre les groupes.

Les conclusions sont les suivantes :

- L'incidence et la sévérité des affections aiguës sont du même ordre de grandeur pour les enfants avec un poids de naissance et une gestation "matures" que pour ceux de faible poids de naissance et/ou de gestation courte.
- Les enfants de faible poids de naissance (prématurés vrais ou hypotrophiques) qui survivent à la période néo-natale et qui sont indemnes d'anomalies congénitales sévères, se développeront aussi bien que ceux qui sont nés à terme et avec un poids de naissance plus élevé.
- Dans la Thèse de M.F. PINAUD (203), la mortalité néo-natale est de 10,4 % alors que celle des prématurés vrais est supérieure à 20 %. Sur les 14 décès, 11 ont eu lieu avant le 5e jour.
- MINKOWSKI (172) constate que la mortalité périnatale des enfants avec retard de croissance intra-utérin est élevée, "non pas tellement par rapport à celle des prématurés inférieurs à 1.800 g à âge gestationnel égal, que par rapport à la catégorie des enfants de 39 semaines d'âge gestationnel : le risque de mort périnatale est alors 3 fois supérieur (mort-nés, morts au cours du travail, morts post-natales) à ce qu'il est pour les enfants de poids en accord avec l'âge gestationnel.
- BATTAGLIA et LUBCHENCO (13), LUBCHENCO (160) superposent à leurs courbes de développement intra-utérin les taux de mortalité correspondant à chacun des groupes définis.

Ces taux de mortalité ont été calculés et modifiés à partir du travail d'ERHARDT et coll (98) qui ont exploité 647.861 accouchements dans la ville de New-York de 1958 à 1961.

Ce travail confirme l'impression clinique que les enfants nés avec de petits poids de naissance pour leur âge gestationnel ont des taux de mortalité néo-natale plus bas que ceux de même poids mais d'âge gestationnel plus court ;

par contre, ils ont des taux de mortalité plus hauts que les enfants de même âge gestationnel qui ont un poids approprié à leur âge.

L'intérêt du graphique ainsi établi est de connaître d'emblée le risque auquel est exposé un nouveau-né.

- Pour ETIENNE (100) la mortalité néo-natale augmentant avec l'importance de la malnutrition, est à peu près moitié moindre que celle du prématuré ; elle est 2 à 5 fois supérieure à celle des nouveau-nés normaux. La mortalité post-natale est du même ordre que celle des prématurés.

- LUGO et CASSADY (164) analysent 3.047 accouchements (du 1.05.68 au 30.04.69) et trouvent une mortalité périnatale globale de 31,8 ‰. Parmi les 3.047 enfants, 1.209 constituaient un groupe à "haut risque" : leur mortalité périnatale fut de 80,2 ‰.

Par ailleurs, 233 nouveau-nés répondaient aux critères de retard de croissance intra-utérin (73 % étant de race noire) : leur mortalité périnatale fut de 94,4 ‰, alors que celle des prématurés vrais est de 193,4 ‰.

Ainsi, pour ces auteurs, les enfants avec retard de croissance intra-utérin présentent un risque considérable de mortalité périnatale ; il semble surtout s'agir d'une plus grande mortinatalité, car la mortalité néo-natale est de 53,6 ‰, peu différente de celle des prématurés vrais (74,9 ‰).

- BEHRMANN et coll. (20) comparent mortalité périnatale et néo-natale de 40.000 accouchements classés par âge gestationnel et poids de naissance (Portland, Oregon).

La technique utilisée leur permet de séparer des zones de mortalité réparties sur les courbes de croissance pondérale intra-utérine. Ils constatent ainsi une zone de mortalité moyenne (0,5 à 10 %) représentant 15 à 20 % de la totalité des accouchements et comprenant les enfants post-matures avec signes de dysmaturité et les enfants avec retard de croissance intra-utérin.

- DUMONT et J.M. THOULON (93) sur un groupe de 155 nouveau-nés avec hypotrophie, trouvent 8 décès. Cette mortalité périnatale se répartit en 3 morts fœtales in utero, 1 décès intra-partum et 4 morts néo-natales. Ces 4 derniers, sont des hypotrophiques prématurés : la prématurité semble donc aggraver considérablement le risque.
- FRANCOIS et coll. (110) sur 125 hypotrophiques (dont seulement 8 sont prématurés) constatent 6 décès soit une mortalité néo-natale de 4,8 % contre 3,2 % dans une série témoin.

384

Enfin, trois études envisagent l'influence du tabagisme maternel sur le taux de mortalité néo-natale des enfants de faible poids de naissance (44-67-280)

Leurs résultats sont contradictoires, mais il semble bien que les arguments de COMSTOCK (67) soient convaincants : sur l'ensemble des enfants de faible poids de naissance, la mortalité néo-natale globale est de 17,1 ‰, mais elle se répartit en 15,4 ‰ pour les enfants de mères non tabagiques et 21,5 ‰ chez ceux de mères tabagiques.

Ainsi, le taux de mortalité est approximativement 40 % plus élevé parmi les enfants nés de mères tabagiques.

L'étude de NAEYE (181) montre l'influence de la pauvreté urbaine sur le taux de malnutrition intra-utérine, par le biais d'une mortinatalité accrue.

2 - Le problème des malformations congénitales et des causes de décès

A la suite de WARKANY (264) la majorité des auteurs ont affirmé une incidence très augmentée des malformations congénitales chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin de toute étiologie (c'est-à-dire que ces études concernent à la fois les retards répondant à une étiologie génique, chromosomique, malformative, infectieuse, et ceux dus à une malnutrition intra-utérine du dernier trimestre de la grossesse). Ainsi :

- COLMAN et RIENZO (66) trouvent 7 anomalies congénitales sur 128 enfants, soit une incidence de 5,4 % contre 1,5 % pour les prématurés vrais et 0,2 % pour les enfants à terme.
- NARBOUTON et ROSSIER (182) : 8,7 %
- M.F. PINAUD (203) : 12 % avec 16 malformations sur 134, responsables de 4 décès, réparties en 7 malformations cardiaques, 2 rénales, 2 crâniennes, 5 urogénitales, 3 faciales et 2 au niveau des membres.
- RUMBOLZ et Mac GOOGAN (220) : 10,5 %.
- VERGER et MALARRIVE (260) : 13,5 % avec surtout des malformations cardiaques.
- SCOTT et USHER (233), parmi 95 enfants avec malnutrition foetale sévère, trouvent 9 cas d'anomalies congénitales majeures, soit 11 % (6 malformations cardiaques, 2 myéloméningocèles, 1 hydrocéphalie) pour une incidence de 0,65 % dans le groupe témoin (22 anomalies pour 3.342 enfants).
- YERUSHALMY (281-282) : répartition des anomalies congénitales par groupes :

	ANOMALIES TOTALES	ANOMALIES SEVERES	ETUDE 1967
I	9,1	9,1	
II	18,5	3,7	5,9
III	14,7	7,4	11,0
IV	8,3	1,5	
V	9,2	1,9	

Examinant un groupe d'enfants de même poids allant de 1.617 g à 2.495 g, il les sépare en période de gestation courte (et il a alors 2,0 % d'anomalies sévères) et longue : l'incidence est alors de 9,5 %.

Ces études sont criticables, car ont été comptées comme anomalies congénitales 1 diplégie spastique, 1 retard mental... (il y a aussi 1 trisomie 21).

- Van den BERG (24) trouve dans son groupe 1 : 3 anomalies sévères pour 92 enfants, et dans le groupe 4 (c'est-à-dire le retard de croissance intra-utérin) 15 anomalies sévères pour 91 enfants.
Parmi les survivants de ce groupe 4 : 9 à 11 % présentent de sévères anomalies congénitales avec une fréquence particulière des cardiopathies.
- DRILLIEN (87), sur un groupe de 181 enfants revus à 1 an (dont 47 % ont un poids de naissance inférieur au 10^e percentile) montre que l'incidence des anomalies congénitales augmente lorsque le poids de naissance pour l'âge gestationnel diminue.
- LUGO (164) trouve 7 % d'anomalies congénitales sur un groupe de 211 retards de croissance foetale contre 2 % dans le groupe témoin de 2.795 enfants. 50 % des enfants hypotrophiques décédés avaient une malformation congénitale.
- FRANCOIS (110) : 8,8 % d'anomalies congénitales.

Ainsi, l'unanimité s'est faite pour opposer prématurés vrais et retards de croissance intra-utérins : les premiers présentant une mortalité néo-natale plus élevée, les seconds une mortalité globale inférieure à celle des prématurés vrais, mais supérieure (3 à 8 fois) à celle des nouveau-nés normaux à terme. Il faut insister, chez l'enfant malnutri, sur le taux élevé de mortalité in utero et sur l'incidence des malformations congénitales, supérieure à celle des prématurés et des nouveau-nés normaux à terme.

Il est néanmoins difficile de conclure définitivement pour le groupe qui nous préoccupe, celui de la malnutrition intra-utérine du troisième trimestre, car il faudrait le séparer de deux autres - nanismes congénitaux vrais, génétiques ou malformatifs, et infection intra-utérine chronique - pour pouvoir analyser son taux de malformations congénitales.

En dehors de la mortalité en liaison directe avec les malformations congénitales, quelle est la pathologie présente chez l'enfant hypotrophique ?

De très nombreuses études (13-43-44-164-188-233-269) s'accordent à opposer la pathologie néo-natale, en particulier pulmonaire, des retards de croissance intra-utérins et des prématurés vrais.

Les premiers présentent un risque important d'asphyxie intra-partum, d'hémorragie intra-pulmonaire et de pneumonie d'aspiration, alors que les seconds sont sujets à la maladie des membranes hyalines, à la maladie hémolytique néo-natale.

Les complications pulmonaires néo-natales sont dans l'ensemble plus fréquentes chez le prématuré vrai que chez l'hypotrophique (7 % contre 2 % pour NORTH, 188).

La pathologie respiratoire présentée par les nouveau-nés ayant souffert de malnutrition intra-utérine n'est donc pas celle qui est habituellement rencontrée chez les enfants de ce poids de naissance.

B - TROUBLES METABOLIQUES NEO-NATAUX

Leurs effets nocifs sur le développement psycho-moteur ultérieur pouvant s'additionner à l'action propre de la malnutrition in utero, justifient une étude des principales particularités rencontrées.

1 - Les troubles de la régulation glycémique

Ils sont les plus anciennement reconnus, et leur importance est considérable.

- CORNBLATH (68) en 1959, signala la fréquence anormalement élevée de l'hypoglycémie néo-natale symptomatique chez les enfants nés de mères toxémiques.

Sur 8 cas étudiés, 6 pèsent moins de 2.500 g alors qu'ils sont à terme ou près du terme ; ce sont donc des malnutris. Un cas concerne un jumeau de 2.310 g pour 37 semaines ; l'autre jumeau de poids nettement plus élevé, ne présenta pas d'hypoglycémie.

Parmi ces 8 enfants, l'un d'eux décéda au 17^e jour, et 2 autres présentèrent des lésions permanentes du système nerveux. L'auteur insiste sur le dépistage et le traitement plus précoces des hypoglycémies.

- NELIGAN (183), à la suite de l'observation de 12 cas d'hypoglycémie symptomatique parmi 6.000 naissances, constate que l'hypoglycémie se rencontre chez des nouveau-nés de mères non toxémiques, mais avec insuffisance placentaire certaine.

Il conduit alors une étude prospective chez des nouveau-nés asymptomatiques, classés selon les normes de SCAMMON et CALKINS en "bonne nutrition" (36 cas avec âge gestationnel moyen de 37,9 + ou - 3,5 semaines) et "mauvaise nutrition" (33 cas avec âge gestationnel moyen de 38,1 + ou - 1,6 semaines).

Les taux de glycémie faits avant toute alimentation sont significativement différents : 43,75 mg % + ou - 14,7 dans le premier cas, et 26,0 mg % + ou - 16,5 dans le second cas.

L'auteur conclut qu'une nutrition insuffisante in utero, quelle que soit sa cause, prédispose à l'hypoglycémie (présente alors chez 1/3 des enfants) ; certains présentent une hypoglycémie symptomatique, d'autres non, pour une raison qui échappe. Toute perturbation neurologique apparaissant le 2^e jour de la vie chez des enfants dont le poids de naissance est anormalement faible pour leur âge gestationnel, doit être considérée comme conséquence d'une hypoglycémie.

Il est important de remarquer que l'un des enfants concernés par cette étude (avec hypoglycémie par malnutrition foetale) fut hospitalisé à l'âge de 1 an en coma hypoglycémique sans qu'aucune étiologie ne puisse être retrouvée.

- MARTIN et CUISINIER (168) font une étude de la fréquence de l'hypoglycémie secondaire à une malnutrition foetale, à partir de 146 dosages effectués sur 84 enfants "débiles" dont le déroulement de la grossesse a été le suivant :

normal dans 48 % des cas,
 toxémie gravidique dans 21 % des cas,
 étiologies variées dans 31 % (éthylisme, vomissements graves,
 hémorragies, rubéole...).

Les courbes de glycémie de ces enfants ayant souffert de malnutrition placentaire présentent un décalage de 0,12 à 0,14 g/l en moins par rapport à la courbe du nouveau-né normal.

L'hypoglycémie survient chez 71 % des prématurés hypotrophiques, 21 % des nouveau-nés hypotrophiques à terme, et 6 % des post-matures avec signes de dysmaturité. Les auteurs insistent sur la gravité des accidents hypoglycémiques chez de tels enfants.

Ils analysent ensuite la pathogénie de l'hypoglycémie de la malnutrition foetale : les tests au glucagon confirment l'explication avancée par CORNBLATH, à savoir la diminution des réserves glycogéniques hépatiques chez le malnutri (qui ne possède par ailleurs plus de réserves lipidiques).

Une explication complémentaire fut fournie par DAWKINS et CORNBLATH en 1963 : tandis que chez le nouveau-né normal, le cerveau est trois fois plus lourd que le foie, chez les enfants malnutris le cerveau peut être 7 à 8 fois plus lourd que le foie. L'hypoglycémie chez de tels enfants peut être due aux besoins métaboliques du cerveau relativement trop gros et dépassant la capacité du foie à produire du glucose pendant le jeûne.

- CHANCE (52) confirme la fréquence de l'hypoglycémie chez les enfants de faible poids de naissance pour leur maturité : 20 enfants sont étudiés ; 13 ont présenté des symptômes d'hypoglycémie et en dépit d'un traitement apparemment adéquat, 4 décédèrent et 1 seul survivant sur 9 fut ensuite normal.

Il y avait une toxémie maternelle dans 40 % des cas et des lésions macroscopiques placentaires dans la quasi totalité.

Un cas est particulier : après une hypoglycémie transitoire, le nouveau-né hypotrophique présenta une hyperglycémie idiopathique.

Dans nos observations de malnutrition foetale, un enfant présenta une hyperglycémie néo-natale transitoire qui a fait l'objet de la publication de BETHENOD et coll. (186) : 23 cas à cette occasion sont retrouvés dans la littérature et la malnutrition foetale est certaine 16 fois.

Depuis ces premiers travaux, de nombreuses publications ne cessent d'être consacrées à l'étude de l'hypoglycémie des enfants avec retard de croissance intra-utérin ou avec malnutrition foetale.

- Les travaux anatomiques de NAEYE (177-179-180) sont venus confirmer la diminution des réserves de glycogène hépatique ; il s'y associe une diminution de la néoglucogénèse par chute du stock enzymatique hépatique nécessaire et diminution du cortex surrénal.

Enfin, NAEYE a constaté l'augmentation pondérale de la fraction endocrine du pancréas faisant discuter l'éventualité d'un hyperinsulinisme.

- STERN et coll. (243) envisagent le rôle de la médullo-surrénale dans l'hypoglycémie accompagnant la malnutrition foetale.

5 enfants répondant aux critères de malnutrition foetale et ayant présenté une hypoglycémie sévère (< 10 mg %) sont étudiés entre 15 et 30 jours après la naissance, à l'aide d'une épreuve à l'insuline avec dosage des catécholamines urinaires.

Par rapport à un groupe témoin, la chute glycémique à la 30^e minute est plus importante et le taux de catécholamines augmente moins (il diminue même dans 1 cas. A la 3^e heure, la glycémie n'est pas revenue à la normale (témoins : normale à la 60^e minute).

Les auteurs concluent à un défaut de réponse de la surrénale sans pouvoir affirmer s'il s'agit de la cause ou de la conséquence de l'hypoglycémie. Ils proposent d'effectuer d'autres travaux pour éclaircir les relations entre cette hypoglycémie néo-natale et l'hypoglycémie "idiopathique" rencontrée à un âge ultérieur.

- HAWORTH et coll. (131) essaient de trouver une corrélation entre glycémie et poids de naissance (ou autres mesures corporelles) en comparant 40 enfants normaux à terme à 38 retards de croissance intra-utérins de même âge gestationnel.

Ces enfants sont divisés en deux groupes selon que leur poids de naissance est entre le 10^e et le 3^e percentile (18 cas) ou au-dessous du 3^e percentile (20 cas), ce qui introduit une notion de gravité de la malnutrition.

Seules les glycémies de ce deuxième groupe d'enfants sont significativement plus basses que celles des témoins : les glycémies les plus faibles sont trouvées chez les enfants de plus petit poids.

Les auteurs trouvent qu'il existe une relation inverse entre la glycémie et le rapport périmètre crânien/poids : ce sont les enfants dont le poids est inférieur au 3^e percentile et qui ont proportionnellement une grosse tête, qui sont le plus enclins à l'hypoglycémie néo-natale.

- BLUM et coll. (34) considérant qu'aucune des hypothèses avancées pour expliquer l'hypoglycémie des enfants malnutris n'est valable, mènent une étude personnelle comparant 34 enfants (28 à terme et 6 prématurés) hypotrophiques (poids de naissance inférieur au 5^e percentile de GRUENWALD) à 31 témoins à terme.

Sont étudiés : la glycémie à jeun, le rapport lactate-pyruvate, le taux des F.F.A. et la réponse à l'injection IV de glucagon, les 1^{er}, 3^e et 5^e jours de vie.

Une hypoglycémie est trouvée chez 10 des 28 hypotrophiques à terme pendant les premières 24 heures de vie. Il y a une très grande dispersion des résultats pour chacun des groupes et le test au glucagon est normal dans les deux groupes.

Les auteurs concluent à un rôle mineur joué par la diminution des réserves glycogéniques dans la genèse de l'hypoglycémie des retards de croissance intra-utérins.

- GENTZ et coll. (114) comparent au cours d'un test de tolérance au glucose I.V., le taux d'insuline, de F.F.A. chez 20 nouveau-nés hypotrophiques à terme et 15 prématurés de poids normal pour l'âge avant 24 heures, entre 24 et 48 heures, et 48 heures après.

Ils étudient la clearance du glucose (taux de disparition par minute exprimé par le coefficient kt) : elle augmente selon l'âge dans les deux groupes, mais la différence est très significative chez les hypotrophiques ($kt = 0,65$ avant 24 h ; $1,31$ après 48 h).

Les clearances sont pourtant semblables à celles des enfants normaux à terme.

Chez les enfants présentant une hypoglycémie symptomatique, le glucose administré I.V. disparaît très rapidement du sang : il y a augmentation du kt .

L'insulinémie avant la charge en glucose est normale dans les deux groupes et comparable à celle des enfants normaux. Le taux de F.F.A. est plus élevé chez les hypotrophiques que chez les prématurés vrais et les nouveau-nés normaux à terme.

Le comportement des deux groupes étudiés, au cours du test de tolérance au glucose, est compatible avec une diminution de la sensibilité à l'insuline.

- LUBCHENCO et BARD (161) établissent l'incidence de l'hypoglycémie dans les 9 groupes de nouveau-nés qu'ils ont défini en fonction de l'âge gestationnel et des poids de naissance.

Si l'on considère comme hypoglycémie tout chiffre inférieur à 30 mg %, les résultats sont les suivants :

eutrophiques :	prématurés	15 %
	à terme	10 %
	post-terme	5 %
retard de croissance :	prématurés	67 %
	à terme	25 %
	post-terme	18 %

Si l'hypoglycémie est définie comme un chiffre égal à 20 mg % :

eutrophiques :	prématurés	3 %
	à terme	2 %
	post-terme	0 %
retard de croissance :	prématurés	40 %
	à terme	21 %
	post-terme	9 %

Cette étude montre nettement la plus grande incidence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin et surtout lorsqu'ils sont prématurés. (Il s'agit toujours de glycémies pratiquées avant toute alimentation).

Pour ces auteurs, l'origine de l'hypoglycémie réside dans la pauvreté des réserves en hydrates de carbone (et en glycogène) et en lipides, allant de pair avec des besoins accrus par une anoxie anté et néo-natale alors que les mécanismes de régulation glycémique sont normaux.

- LE DUNE (153), tout comme GENTZ, étudie la tolérance au glucose intra-veineux et l'insulinémie chez 48 enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (dont le poids est inférieur au 5^e percentile des courbes de TANNER et THOMSON (248).

La vitesse de disparition du glucose vrai du sang est exprimée par la valeur KG qui donne le pourcentage de diminution du glucose vrai par minute.

Les nouveau-nés sont divisés en 2 groupes selon qu'ils présentent ou non une hypoglycémie (≤ 20 mg %) :

- 18 enfants sont hypoglycémiques : leur glucosémie moyenne est de 10,3 mg % + ou - 5,2 ;
leur KG moyen de 2,7 + ou - 1,1.

Après traitement : glucosémie = 25,8 + ou - 11,9
KG = 1,7 + ou - 0,5

- 30 enfants n'ont pas d'hypoglycémie :
leur glucosémie moyenne est de 33,9 mg % + ou - 8,5,
leur KG = 0,8 + ou - 0,2.

Ainsi, ce qui caractérise les enfants hypoglycémiques, c'est un taux de disparition du glucose sanguin beaucoup plus rapide et une insulinémie légèrement plus haute.

Cependant, parmi les 18 hypoglycémiques, une distinction est possible entre ceux dont l'insulinémie est normale (12) ou augmentée (6 cas). Chacun de ces sous-groupes est analysé avant et après traitement : tous deux sont caractérisés par la baisse du KG après traitement, mais l'insulinémie ne diminue pas dans le deuxième groupe.

Il est impossible de savoir si seuls les hypotrophiques avec une insulinémie augmentée, auraient présenté une hypoglycémie symptomatique en l'absence de traitement. L'auteur conclut que l'hypoglycémie est probablement liée à d'autres facteurs qu'aux modifications de l'insulinémie.

- HUMBERT et GOTLIN (138) vérifient les taux d'hormone de croissance par test à l'arginine chez des enfants à terme petits pour l'âge gestationnel et chez des nouveau-nés à terme de poids normal, normo ou hypoglycémiques.

La réponse de la G.H. à la perfusion d'arginine est comparable chez ces deux groupes d'enfants et chez un groupe de prématurés : il est donc impossible d'invoquer un déficit en G.H. pour expliquer la tendance hypoglycémique des retards de croissance intra-utérins.

- HABBICK et coll. (128) confirment le fait soupçonné par NELIGAN (183) à savoir la possibilité d'une hypoglycémie récurrente chez les nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin.

Ils analysent 20 cas d'hypoglycémie avec cétose et recherchent leurs antécédents : 14 de ces enfants avaient un poids de naissance pour l'âge inférieur au 10^e percentile de LUBCHENCO et 9 avaient présenté une pathologie néo-natale suspecte d'hypoglycémie.

- GRIFFITHS et BRYANT (119) revoient à un âge moyen de 51 mois; 41 enfants qui avaient présenté une hypoglycémie néo-natale symptomatique ou non,

et les comparent à 41 enfants témoins de même poids de naissance, âge gestationnel et âge au moment des examens psycho-moteurs.

Des lésions cérébrales sont trouvées chez 6 enfants du groupe hypoglycémique (14,6 %) et 5 des témoins (12,2 %) : il n'y a pas de différence significative. Mais il est important de noter que 4 enfants sur les 6 du groupe hypoglycémique avaient un poids de naissance inférieur au 10e percentile, contre 1 seul du groupe témoin.

- AMIEL-TISON et coll. (3) ont observé 65 enfants dont le poids de naissance est inférieur au 10e percentile de LUBCHENCO, pour 3.688 naissances continues au cours des années 1968 et 1969 (soit une fréquence de l'hypotrophie de 1,7 %).

Parmi ceux-ci, 7 ont eu une hypoglycémie néo-natale (≤ 20 mg %), soit une incidence de 10,7 % : 3/11 hypotrophiques prématurés et 4/54 hypotrophiques à terme.

L'hypoglycémie néo-natale est analysée en détail à partir de ces 7 observations et de 8 autres provenant d'enfants hypotrophiques reçus d'autres maternités. Dans ces 15 cas, les circonstances gravidiques étaient pathologiques avec 9 fois une toxémie, 4 fois un hypodéveloppement foetal accompagné d'une chute des dosages hormonaux.

La date de survenue de l'hypoglycémie est très précoce : 9 fois sur 15 dès les premières heures de vie. La symptomatologie rencontrée fut chez 7 enfants un syndrome d'irritabilité (agitation incessante, cri aigu, trépidations et clonies des membres) ; des signes cliniques aigus (convulsion, apnée) sont rencontrés 2 fois.

Le pronostic immédiat de cette hypoglycémie a été : 2 décès (1 enfant avec polymalformations et l'autre avec unetoxoplasmose), 2 retards légers avec un recul d'1 an, 2 enfants restés "irritables" jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois et enfin 9 enfants normaux avec un recul de 1 à 3 ans.

Les auteurs insistent sur la nécessité du dépistage précoce systématique, d'une alimentation débutée très précocement bien que se révélant insuffisante à enrayer l'hypoglycémie, et surtout d'un apport glucidique et calorique intra-veineux rapide et prolongé.

2 - Autres troubles métaboliques

- Une hypocalcémie symptomatique ou non, peut survenir isolée ou associée à l'hypoglycémie. Elle a été particulièrement étudiée par TSANG (254).

TSANG note cependant que l'hypocalcémie est beaucoup plus fréquente chez les enfants de faible poids mais approprié pour l'âge (prématurés vrais) où il la retrouve dans 28 cas sur 70 étudiés, que chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin : 9 cas pour 51 enfants étudiés.

- Une hypomagnésémie néo-natale a pu être constatée chez les enfants de faible poids de naissance, y compris par malnutrition foetale.

TSANG a étudié la magnésémie néo-natale chez plusieurs groupes d'enfants de faible poids de naissance (255) :

ceux dont le poids est normal pour l'âge ont un taux moyen de $2,09 \pm 0,04$ mg % ;

ceux dont le poids est trop petit pour leur âge (retard de croissance intra-utérin) ont un taux de 1,92 mg % avec le même écart standard.

Les taux les plus bas sont trouvés chez les enfants hypotrophiques de mères primipares et/ou toxémiques.

- Des perturbations du métabolisme du sodium ont été rapportées :

soit une hypernatrémie (64-171-172) avec natriurèse pratiquement nulle, pouvant s'associer à une hyperglycémie transitoire avec déshydratation ; elle peut se traduire par des convulsions pouvant compromettre le pronostic cérébral, voire même vital ;

soit une hyponatrémie, comme l'a montré ALSTATT (1) dans le cas particulier de mères soumises à un régime désodé sévère en fin de grossesse.

- Une hyperkaliémie, exceptionnelle, a été mentionnée par NELIGAN (184)
- SINCLAIR et SILVERMAN (235-236) ont montré l'existence d'un hypermétabolisme tissulaire relatif chez les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin.

Ils ont en effet étudié la consommation d'oxygène par kilogramme de poids corporel chez trois groupes d'enfants : 49 à croissance normale, 23 avec retard de croissance foetal et 7 avec croissance excessive. Ils ont recherché les relations entre cette consommation d'oxygène, le poids de naissance et l'âge gestationnel.

Dans ces conditions, le métabolisme des enfants avec retard de croissance intra-utérin ressemble à celui des enfants de même âge gestationnel, mais de croissance normale. Par contre, vis-à-vis des nouveau-nés de même poids de naissance avec croissance normale, ils apparaissent comme hypermétaboliques.

SENTERRE et KARLBERG (234) ont de même comparé la mesure du quotient respiratoire chez 8 nouveau-nés normaux à terme et 6 retards de croissance foetale pendant les 5 premiers jours de vie.

Le quotient respiratoire des hypotrophiques est plus bas pendant ce laps de temps, puis augmente pour se rapprocher de la normale au 5e jour.

- Enfin, des travaux ont porté sur l'étude de la répartition de l'eau dans les différents compartiments de l'organisme des enfants avec malnutrition intra-utérine :

- . CASSADY (50-51) a étudié la valeur de l'espace extra-cellulaire chez 37 enfants avec retard de croissance foetal, par rapport à 37 nouveau-nés normaux.

Il a pu ainsi montrer l'existence d'une expansion du compartiment extra-cellulaire chez les enfants malnutris in utero, alors qu'il existe normalement une diminution de ce secteur avec l'augmentation de l'âge gestationnel.

D'autre part, CASSADY a pu montrer que l'on pouvait s'attendre d'autant plus à une augmentation du volume extra-cellulaire que la taille

de l'enfant à la naissance était sévèrement diminuée pour l'âge. Etant donné qu'il est admis que le retard de croissance staturale in utero implique une atteinte plus chronique et plus sévère de la croissance foetale, il est possible que le degré d'expansion relatif du volume extra-cellulaire soit en relation avec la sévérité et la durée du processus ayant perturbé cette croissance.

- BHAKOO et SCOPES ont repris récemment l'étude de l'espace extra-cellulaire chez 51 nouveau-nés âgés de 3 à 7 jours, comprenant 17 retards de croissance intra-utérins, 26 enfants normaux et 8 avec croissance foetale excessive.

L'espace liquidien extra-cellulaire constitue une plus grande proportion du poids corporel total chez les enfants malnutris que chez les deux autres groupes : 42,1 % avec une déviation standard de 5,7 en cas de retard de croissance foetal, contre 37,7 % (DS = 5,8) chez les nouveau-nés normaux, et 36,1 % (DS = 4,9) pour ceux dont la croissance a été excessive.

La valeur de l'espace extra-cellulaire des enfants malnutris serait plus appropriée à leur poids qu'à leur âge gestationnel.

3 - Troubles hématologiques

- HUMBERT et coll. (137) envisagent les modifications hématologiques classiquement observées chez l'enfant avec retard de croissance intra-utérin : 23 nouveau-nés hypotrophiques à terme sont comparés à 23 nouveau-nés normaux à terme et à 18 prématurés vrais.

Le taux d'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes sont nettement plus élevés chez les hypotrophiques, allant de pair avec un hémocrite veineux augmenté.

Le taux des réticulocytes par contre, s'abaisse nettement par rapport aux autres groupes après le premier jour.

Les auteurs insistent sur les manifestations cliniques de la polyglobulie (présente chez la moitié des hypotrophiques), avec troubles respiratoires, priapisme, hypoglycémie et hypocalcémie.

- La numération de plaquettes a été étudiée par BETHENOD et coll. (28) chez 80 dysmatures de 37 à 41 semaines par comparaison avec un groupe de prématurés vrais et de nouveau-nés normaux à terme.

Les résultats sont les suivants :

	Moyenne/ml	Limite inférieure N
Dysmatures	126.000	40.000
Prématurés	172.000	56.000
N.Nés à terme	224.000	92.000

Ce travail a permis d'affirmer l'existence d'un taux significativement abaissé de plaquettes chez les dysmatures et les limites pathologiques (taux inférieur ou égal à 40.000/ml) chez ces enfants.

- Enfin, récemment, a été étudié par FIORI et SCANLON (109) le taux érythrocytaire du 2-3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) chez 8 enfants présentant un tableau de malnutrition foetale, comparé avec celui de 5 enfants non malnutris mais nés avec un score d'Apgar bas et 7 enfants normaux.

Pour le groupe des malnutris, le taux de 2,3 DPG était de $3,51 \pm 0,47$ mmole par litre de globules rouges, pour les enfants avec score d'Apgar bas $4,38 \pm 0,33$, et pour les enfants normaux $4,88 \pm 0,72$.

La différence entre les enfants malnutris et les deux autres groupes est considérée par les auteurs comme statistiquement significative mais le nombre d'enfants étudiés est très faible.

Les auteurs expliquent le taux diminué de 2,3 DPG par l'existence probable d'une acidose prolongée in utero.

Au total, la pathologie néo-natale de l'enfant malnutri est remarquable surtout par l'hypoglycémie, dont la pathogénie, bien qu'approchée, n'est pas totalement élucidée.

DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Conséquences lointaines possibles de la malnutrition foetale

I - CROISSANCE FOETALE ET DEVELOPPEMENT CEREBRAL

A - Etudes expérimentales animales

Si la naissance d'animaux chétifs et malnutris en cas de portée trop nombreuse est connue empiriquement depuis longtemps (218), la première étude expérimentale mentionnée est celle de JACKSON et STEWART en 1920 (cités par OSOFSKY, 190) démontrant que des rats soumis, après un sevrage normal, à une carence alimentaire pendant plusieurs semaines, ont à l'âge de la maturité des cerveaux plus petits que ceux d'animaux témoins.

Depuis cette date, les études expérimentales ont pu, grâce à de nouvelles techniques biologiques, éclairer tant le mécanisme de la malnutrition que ses conséquences sur le développement viscéral et surtout cérébral.

Ces techniques font appel à des dosages biochimiques cellulaires depuis qu'ENESCO et LEBLOND en 1962 (cités par CHEEK, 59) ont montré que le contenu en ADN d'une cellule diploïde était constant et spécifique de l'espèce : en effet, connaissant le contenu total d'ADN d'un organe, il est devenu possible d'en déduire le nombre de cellules total de l'organe, ainsi que leur taille.

Dès lors, les études animales ont eu pour but de reproduire les conditions d'une malnutrition anté ou post-natale et d'en analyser les effets cellulaires définitifs au niveau des différentes populations cellulaires du cerveau.

1 - Méthodes permettant de créer une malnutrition

- Action sur l'animal grvide :

- . La constatation d'animaux chétifs parmi une portée de rats, toujours situés en un lieu électif du trajet des vaisseaux utérins, a fait percevoir l'importance de la vascularisation des foetus pendant la gestation.

Aussi, une des méthodes les plus fréquemment employées est-elle la ligature de l'artère utérine à une extrémité de l'arcade propre à l'utérus de rat, procédé bien étudié par WIGGLESWORTH (268). Il a pu être montré que, parmi la portée, plus les foetus se rapprochent du territoire ischémié, plus leur poids est diminué. Cette même technique a été utilisée chez la brebis.

- . La création d'une malnutrition maternelle pendant la gestation : l'animal est soumis à une restriction protéique d'intensité variable pendant une durée plus ou moins longue, par exemple un mois avant la mise bas comme dans le travail de ZAMENHOF (286).
- . Un procédé récent apporté par HARDING (130) consiste à augmenter artificiellement la durée de gestation par l'injection intra-utérine de gonadotrophine chorionique chez la lapine. Il est ainsi créé une véritable insuffisance placentaire chronique relative.
- . Récemment encore, PONTONNIER (205) a pu produire une hypotrophie foetale expérimentale par action de l'oxygène hyperbare sur la lapine gravide.

Ont été aussi utilisés des agents infectieux ou toxiques en cours de gestation.

- Malnutrition post-natale :

- . précoce : chez le rat en donnant 16 enfants à nourrir à la mère contre 4 pour un groupe témoin ; les animaux sont sacrifiés au 18e jour.
- . après le sevrage en soumettant les animaux à une restriction alimentaire sévère ; ils sont ensuite réalimentés correctement pour juger d'effets définitifs ou transitoires (réversibilité ou non des effets d'une malnutrition en fonction du moment où elle a été appliquée).

2 - Résultats obtenus

a) Chez l'animal normal

L'ensemble des travaux effectués chez le rat mâle ont permis de prouver définitivement l'existence de trois phases de croissance des organes (et en particulier du cerveau) :

- 1 - phase marquée par une prolifération cellulaire rapide,
- 2 - phase de prolifération cellulaire plus lente associée à une augmentation de la taille des cellules,
- 3 - phase marquée uniquement par l'augmentation en taille des cellules.

Ces différentes phases subissent un "horaire" propre à chaque espèce animale : ainsi, chez le rat, la première phase se situe pendant toute la durée de la vie foetale et continue les 9 premiers jours suivant la naissance, en moyenne (17 jours au maximum) ; chez le cobaye, cette phase est uniquement foetale ; chez le porcelet, elle est anté et post-natale.

Mais de plus, dans une même espèce, ces différentes phases débutent et se terminent selon un horaire qui varie d'un organe à un autre : en particulier à l'intérieur même du cerveau, le cortex cérébral, le cervelet, le tronc cérébral et l'hippocampe ont des phases d'hyperplasie et d'hypertrophie débutant à des temps différents, se prolongeant de façon variable.

Le problème est encore compliqué par la myélinisation de chacun de ces territoires, qui peut être "visualisée" biochimiquement par la teneur en constituants lipidiques (cérébrosides, cholestérol...).

Ainsi, la croissance de chaque territoire du cerveau, se caractérise par trois pics : la rapidité du gain de poids (en rapport avec la taille des cellules), la teneur en ADN (traduisant la richesse de la multiplication cellulaire) et en cholestérol (reflétant l'intensité de la myélinisation).

Récemment enfin, ZAMENHOF (287) a envisagé la corrélation possible entre le poids du placenta et le développement cérébral de lapins normaux : est-ce qu'un placenta plus lourd à terme s'accompagne d'un poids cérébral néo-natal plus élevé et d'un nombre de cellules cérébrales augmenté ?

Les résultats de ces travaux ont permis d'affirmer qu'il existait une corrélation significative entre poids du corps néo-natal et poids du placenta ; entre poids du cerveau et poids du placenta ; entre taux d'ADN cérébral et poids du cerveau.

b) Chez l'animal soumis à une malnutrition

Les éléments précédents conduisent à penser que des effets variables peuvent être obtenus selon le moment, l'intensité et la durée de la malnutrition imposée à l'animal.

- Dès 1966, DAVISON et DOBBING (74) avaient suggéré que la période de myélinisation constituait un moment vulnérable de la croissance du système nerveux. Ainsi, chez les rats malnutris dès la naissance, les lipides particulièrement riches en myéline (cérébrosides, sulfatides) sont diminués beaucoup plus que ne le laisserait prévoir la diminution du poids cérébral.

Ces travaux sur la myélinisation ont été repris par CHASE et coll.(53) par le biais de l'exploration de la synthèse des sulfatides chez des rats normaux et malnutris.

Les auteurs ont pu ainsi prouver que chez les animaux malnutris le début de la synthèse myélinique n'était pas modifié par rapport aux témoins normaux, mais que le taux maximum de synthèse (la myélinisation globale) était notablement diminué.

Ainsi, trois courbes ont pu être dressées, par comparaison entre rats bien et mal nourris : la courbe du poids corporel, du poids cérébral et des lipides cérébraux ; toutes trois sont significativement abaissées en cas de malnutrition.

De plus, si les rats malnutris sont remis à une alimentation correcte, il y a bien un gain pondéral rapide, mais une augmentation plus lente du poids cérébral et des lipides totaux : il n'y a pas "rattrapage".

L'analyse de la synthèse in vivo de sulfatides a été poussée plus loin au moyen de l'incorporation de S O₄ dans les lipides du cerveau du rat. Il a pu être montré que cette synthèse chez le rat normal débutait au 7^e jour, atteignait un pic au 18^e jour, puis chutait rapidement (persistance d'un faible niveau d'activité pendant la vie adulte).

Chez le rat malnutri, le début et le pic maximum de synthèse des sulfatides ont bien lieu aux mêmes moments ; mais le pic est diminué de plus de la moitié et il n'y a pas de réascension au moment où la nourriture redevient normale.

Ainsi, des animaux soumis à une malnutrition qui se poursuit jusqu'après le début de la période de myélinisation (soit autour du 8e-10e jour post-natal chez le rat), ne récupèrent pas leur faculté de synthétiser les sulfatides à un taux maximum.

Ce résultat indique que le moment de la formation active de myéline est une période vulnérable du développement du système nerveux.

Un autre travail, de CHASE et coll. (54), s'est donné pour but de rechercher si la malnutrition post-natale immédiate avait des effets spécifiques sur la croissance cellulaire de différentes régions du cerveau (tronc cérébral et hémisphères cérébraux comparés au cervelet).

Chez l'animal malnutri, le cerveau global a un poids diminué, mais l'ensemble tronc + hémisphères a perdu en moyenne 9,9 % alors que le cervelet a perdu 18 % ; le taux de DNA (le nombre des cellules) n'est pas différent de la normale pour l'ensemble tronc + hémisphères, par contre celui du cervelet est abaissé de 18 % ; la richesse totale en protéines est très diminuée dans le cervelet (28 %) et plus discrètement dans l'ensemble tronc + hémisphères (4,6 %).

Au total, les effets de la malnutrition aboutissent à une diminution de la taille des cellules, mais pas de leur nombre en ce qui concerne tronc + hémisphères cérébraux ; le cervelet paraît plus sévèrement touché avec diminution de poids, de teneur en DNA et en protéines, traduisant une modification du nombre des cellules.

- En 1971, CHASE et coll. (57) font état d'une étude des effets de la malnutrition intra-utérine sur le cobaye, animal dont la croissance cérébrale se rapproche le plus de celle de l'homme.

Les femelles gestantes sont soumises à une restriction alimentaire sévère, conduisant dans 50 % des cas à des avortements ou morts fœtales. Les animaux malnutris nés vivants sont sacrifiés, les uns au 1er jour, les autres au 100e jour, afin d'étudier dans le cerveau (compréant tronc cérébral et hémisphères) et le cervelet, les taux de DNA, protéines, cholestérol, cérébrosides et sulfatides.

Chez les animaux malnutris, le poids corporel est diminué de près de moitié par rapport aux témoins, le poids cérébral et surtout le poids cérébelleux sont réduits, bien qu'ayant été relativement protégés.

A l'âge adulte, seul le poids du cervelet reste inférieur de 22 % à la normale. Le taux de DNA est diminué à la naissance de 19 % dans le cerveau et le cervelet ; à l'âge adulte, ce taux est redevenu normal pour le cerveau mais reste inférieur à 17 % pour le cervelet.

Le taux des protéines n'est diminué que dans le cervelet (- 26 % à la naissance, puis - 6 % à l'âge adulte). Les lipides sont tous abaissés à la naissance, mais seul le cholestérol reste à l'âge adulte ; ce lipide ne constitue toutefois pas un élément essentiel de la myélinisation.

Ainsi, l'animal malnutri in utero, mais correctement alimenté pendant la vie post-natale, ne conserve qu'une atteinte cérébelleuse (portant sur le poids et la cellularité) et une diminution du cholestérol.

Or, la totalité des cellules cérébrales sont présentes à la naissance chez le cobaye contre seulement 75 % chez l'homme et 17 % chez le rat.

Les auteurs pensent que si la réhabilitation post-natale de la biochimie cérébrale est possible chez le cobaye, animal plus mature que l'homme à la naissance, elle devrait être également possible dans le cerveau humain.

La conclusion des auteurs est ainsi optimiste : avec une bonne nutrition post-natale, il serait possible que certaines des altérations du cerveau humain dues à la malnutrition foetale, puissent être réversibles.

.. Les travaux de WINICK (275-276-277-278) ont apporté d'autres précisions :

- Lorsque les animaux sont soumis à une restriction alimentaire sévère depuis la naissance jusqu'au sevrage (21^e jour chez le rat), il y a une diminution importante et définitive du poids du cerveau.

Au contraire, une malnutrition survenant après 3 semaines de vie post-natale chez le rat, 5 semaines chez le porcelet, aboutit à des effets moindres sur le poids du cerveau, et de toutes façons, avec une réalimentation correcte, ces effets sont entièrement réversibles.

Ceci suggère l'existence d'une période critique dans la croissance cérébrale du rat ou du porc, pendant laquelle le cerveau est particulièrement sensible aux effets de la malnutrition.

- Les résultats obtenus par l'étude de la teneur en DNA (nombre de cellules), la teneur en protéines et le rapport protéine/DNA (ou taille des cellules) ont abouti aux constatations suivantes :

si la malnutrition est précoce (de la naissance au 21^e jour) il y a atteinte de la division cellulaire (phase d'hyperplasie) et tous les organes conservent définitivement une réduction du nombre total des cellules ;

par contre, si la malnutrition est plus tardive (21^e au 42^e jour) tous les organes ont un poids et une teneur protéique diminuée, mais un taux normal de DNA dans le cerveau et les poumons (dans les autres organes, le nombre des cellules est réduit, mais leur taille est normale) : une telle malnutrition n'a pas d'effet définitif et irrécupérable sur le cerveau, car elle est survenue pendant la phase d'hypertrophie cellulaire ;

la malnutrition du 65^e au 86^e jour entraîne une diminution de la taille des cellules, mais jamais de leur nombre, quel que soit l'organe considéré, et la renutrition correcte aboutit à une récupération complète.

- Les effets d'une malnutrition uniquement prénatale (foetale) sont connus depuis ZAMENHOF (286) qui a montré la réduction du nombre des cellules cérébrales chez le rat sacrifié à la naissance.

Si certains de ces animaux sont nourris correctement pour être sacrifiés plus tard, il n'est pas constaté de récupération du nombre de cellules (il y a suppression définitive de 15 à 20 % du nombre total de cellules).

La malnutrition post-natale précoce (de la naissance au sevrage) a les mêmes effets.

Si les animaux malnutris in utero sont en plus soumis à une malnutrition post-natale, le retard de croissance est beaucoup plus

sévère et leur cerveau ne contient plus que 40 % du nombre total de cellules attendu.

- Les travaux de WINICK confirment la variation des effets de la malnutrition selon la région du cerveau étudiée (hémisphères + tronc cérébral, cervelet, hippocampe, troisième ventricule...).

Ces différentes régions montrent une sensibilité élective à la malnutrition qui apparaît sous la dépendance des événements cellulaires (hyperplasie, hypertrophie...) survenant dans une région donnée à un moment particulier.

- Enfin, il faut, comme l'a montré CHASE, tenir compte de la myélinisation qui survient à un moment différent selon la partie du cerveau considérée. La concentration en myéline peut être sévèrement réduite si la malnutrition survient à la période de synthèse maxima de la myéline ; chez le rat, la phase de myélinisation rapide se situe du 10^e au 21^e jour.
- Les travaux de DOBBING (76,77) aboutissent à une conception un peu différente.

Pour cet auteur, le cerveau est le plus vulnérable à la malnutrition au moment de sa phase de croissance maxima (période appelée "growth brain spurt") ; ainsi, plus la malnutrition se situe près de cette période, moins elle a besoin d'être sévère pour entraîner une lésion définitive ; inversement, toute malnutrition même sévère et prolongée, survenant à distance de cette période, n'entraînera aucune altération dans la composition du cerveau.

La différence avec les idées de WINICK réside aussi dans le fait que cette phase de croissance très rapide du cerveau n'est pas occupée uniquement par la multiplication cellulaire. L'hyperplasie cellulaire n'en constitue qu'une partie, l'autre étant concernée par des processus tout aussi importants : croissance en nombre et en longueur des prolongements cellulaires (dendrites et axones), établissement des connexions synaptiques, myélinisation. Aucun de ces événements n'est directement en rapport avec la multiplication cellulaire, mais tous peuvent constituer une période vulnérable.

Ainsi, le processus mitotique (neuronale très précoce ou glial plus tardif) ne serait pas le seul vulnérable à la malnutrition ; trois autres processus pouvant être touchés : myélinisation, croissance des prolongements neuronaux, établissement des connexions synaptiques.

En définitive, les conceptions de WINICK et DOBBING ne s'opposent pas : chacune permet d'affirmer l'existence d'une période vulnérable dont le moment est spécifique d'une région donnée du cerveau ; si cette période est concernée par la malnutrition, le processus qu'elle représente (hyperplasie, hypertrophie, myélinisation, établissement des synapses...) ne s'accomplira pas normalement et il y aura altération permanente d'une région cérébrale.

- Si les altérations spécifiques des régions cérébrales par la malnutrition sont bien connues chez l'animal, encore fallait-il montrer qu'il existait une relation entre ces modifications anatomiques ou biochimiques et le fonctionnement pratique du cerveau.

Les fonctions cérébrales des animaux soumis à une malnutrition ont été étudiées par BARNES et PLATT (cités par WINICK, 275,279), par OSOFSKY (190), et par COWLEY et GRIESEL cités par OSOFSKY (190).

. En cas de malnutrition post-natale précoce, les rats présentent un tremblement spasmodique de la tête et des pattes de devant ; mais les altérations du comportement les plus marquées ont été notées chez les animaux déjà malnutris in utero : l'atteinte neurologique est alors évidente avec mouvements athétoïdes de la tête et du cou, démarche ataxique, convulsions, altérations à l'E.E.G. et elle n'est que partiellement réversible.

. D'autres travaux montrent l'altération du comportement de ces animaux par l'étude des réflexes conditionnés, des épreuves du labyrinthe : les acquisitions sont plus lentes, l'animal paraît moins adroit... D'autre part, les études faites sur plusieurs générations de rats nés d'une mère soumise à une malnutrition, montrent que les effets peuvent être cumulatifs sur deux générations.

En définitive, il est possible d'avancer que les lésions biochimiques et anatomiques constatées après malnutrition, se traduisent par des modifications des fonctions cérébrales, par une altération des fonctions intellectuelles.

B - CONSTATATIONS FAITES CHEZ L'HOMME

La plupart des auteurs s'accordent sur la difficulté qu'il y a à transposer les données acquises sur le développement cérébral chez l'animal à l'homme. Néanmoins, les mêmes auteurs ont essayé de faire progresser les connaissances sur la croissance du cerveau foetal humain.

1 - Croissance normale du cerveau foetal humain

Tous les travaux concernant le développement du cerveau après la phase d'embryogénèse qui se termine à la 11^e semaine.

- Les premières études avaient pour but de montrer l'évolution de l'aspect morphologique, cytoarchitectonique et myélogénique, en fonction de la maturation du fœtus.

Ainsi, J.C. LARROCHE (150) a examiné l'aspect du cerveau de fœtus de 2 mois d'âge conceptionnel jusqu'au stade de nouveau-né à terme, aboutissant aux conclusions suivantes :

- . jusqu'au 3^e mois, s'étend la période de prolifération cellulaire et de mise en place des éléments constitutifs des hémisphères,
 - . du 3^e au 6^e mois, l'accroissement en volume est important, avec maturation des noyaux gris,
 - . importance de la période s'étendant du 6^e au 7^e mois intra-utérin.
- Les travaux ultérieurs ont utilisé les techniques modernes (DNA, rapport DNA/protéines, lipides constituant la myéline), dans le but de rechercher la période vulnérable de la croissance du cerveau humain.

- WINICK (273-276) a pu analyser 31 cerveaux provenant d'enfants normaux (décédés d'accidents, d'intoxication) et de fœtus après avortement thérapeutique, permettant ainsi de couvrir une période allant de la 13^e semaine de gestation au 13^e mois post-natal.

Il a pu ainsi montrer une augmentation linéaire du poids et de la teneur en protéines et ARN. Par contre, le taux d'ADN augmente d'abord très rapidement jusqu'à la naissance, puis beaucoup plus lentement jusqu'au 5^e mois post-natal où il atteint un maximum. Après ce stade, il semble que la croissance du cerveau humain s'accomplisse sans division cellulaire apparente.

Ainsi, de la 13^e semaine intra-utérine au 13^e mois post-natal, on assiste aux modifications suivantes :

	13 ^e SEMAINE	NAISSANCE	13 ^e MOIS
Poids	5 g		970 g
Protéines	193 mg		53 g
A R N	18,5 mg		1384 mg
A D N	25,4 mg	600 mg	900 mg

Enfin, la période la plus rapide de synthèse myélinique se situe autour de la naissance, mais une synthèse existe encore jusqu'à deux ans.

- DOBBING (76-77) rapporte deux études ayant permis l'analyse de 200 cerveaux humains de 10 semaines de gestation à 6 ans d'âge post-natal, tous ayant été obtenus de fœtus ou d'enfants normaux dont le poids corporel se situait dans la limite d'une déviation standard par rapport à la normale.

Les résultats suivants sont exposés :

- = Il existe deux périodes de multiplication cellulaire maximum dans le cerveau humain : l'une de la 15^e à la 20^e semaine, qui représente la phase de multiplication neuroblastique pendant laquelle est acquis le nombre définitif de neurones ; l'autre débute à la 25^e semaine, atteint son pic maximum vers le 6^e mois post-natal puis diminue pour se terminer vers le 12^e ou le 18^e mois post-natal.

Cette seconde période, beaucoup plus longue, correspond à la multiplication gliale.

- = Les différences régionales dans l'amplitude de la croissance et la séquence des événements dans le cerveau humain, sont identiques à celles de toutes les espèces étudiées, sauf pour la situation des événements par rapport à la date de la naissance.
- = La période de croissance cérébrale maxima ("growth brain spurt") dans l'espèce humaine est à prédominance post-natale ; en particulier la myélinisation ne débute qu'après l'arrivée des cellules gliales : elle est donc surtout importante de la naissance au 6^e mois.

Enfin, pour DOBBING, si la malnutrition constitue une nouvelle forme de tératologie, elle n'entraîne que des lésions cérébrales non spécifiques. Ces lésions sont, pour l'auteur, "une voie pathologique commune à toute restriction intervenant au cours de la période de croissance maximum du cerveau".

Ainsi, s'expliqueraient les effets de l'hypothyroïdisme et des erreurs innées du métabolisme. En particulier, les expériences animales ont montré que les lésions cérébrales provoquées sur la descendance par une hyperphénylalaninémie au cours de la gestation étaient semblables à celles de la malnutrition (56).

Là encore, les résultats obtenus par ces deux auteurs concordent sur de nombreux points, mis à part la possibilité ou non de multiplications neuronales après la naissance (aucune pour DOBBING ; peut-être jusqu'au 5e mois pour WINICK).

Il est possible d'affirmer, comme le suggère SINCLAIR (237) en partant du fait que l'augmentation du nombre de cellules dans les organes ne cesse jamais avant celle du cerveau, que la croissance prénatale et la croissance pendant les premiers mois de la vie post-natale sont avant tout liées à une multiplication cellulaire. Les "stress" survenant pendant ces périodes pourraient entraîner un retard de croissance irrécupérable, en inhibant plus ou moins la division cellulaire.

2 - Croissance du fœtus malnutri

Pendant longtemps, les seules méthodes utilisées pour apprécier la croissance en cas de malnutrition furent l'autopsie classique, avec pesée des organes et examen histologique.

- Une des premières autopsies ainsi rapportées fut celle de l'enfant hypotrophique à terme présenté par GRUENWALD (119) comme un exemple de détresse fœtale chronique par insuffisance placentaire.

Cet enfant, pesant 1.700 g pour 40 semaines, décéda 4 heures après la naissance et son autopsie permit les constatations suivantes :

- Comparaison du poids de chaque organe, avec les poids correspondants considérés comme normaux pour un prématuré vrai de 1.750 g, et pour un nouveau-né à terme de même âge gestationnel.

Elle permet de voir que le poids du cerveau (270 g) est intermédiaire entre celui du prématuré vrai (258 g) et du nouveau-né normal (430 g).

Les poids des poumons et du foie sont inférieurs à ceux du prématuré vrai et correspondent à ceux d'un nouveau-né de moins de 1.000 g.

Les reins et les surrénales ont le même poids que ceux d'un prématuré de 2.750 g.

Au total, tous les organes ont un poids inférieur à ceux d'un nouveau-né normal à terme : surrénales, reins et surtout cerveau paraissent relativement épargnés ; foie et poumons sont très diminués ; le cœur est plutôt hypertrophié par rapport au poids corporel.

- Etude histologique organe par organe :
= Tous les organes ont pratiquement une différenciation cellulaire

en accord avec l'âge gestationnel et non avec le poids de l'enfant : la maturation n'est donc pas arrêtée par la malnutrition.

= L'examen des hémisphères cérébraux et du cervelet montra une architecture bouleversée par des lésions nécrotico-hémorragiques dont la sévérité fait soupçonner leur commencement longtemps avant la naissance. L'auteur insiste sur l'intérêt de l'étude des cerveaux par un neuropathologiste, à l'aide de techniques spéciales, plus fines.

- L'étude des autopsies d'un plus grand nombre d'enfants de poids de naissance inférieur, au moins, à 2 déviations par rapport à la moyenne, permit à GRUENWALD en 1963 (120) de retrouver les constatations précédentes :

= Comparaison du poids des organes avec ceux d'un lot d'enfants autopsiés, dont le poids de naissance identique au groupe précédent était normal pour l'âge.

Ainsi, par rapport au prématuré vrai de même poids : le cerveau des malnutris est notablement augmenté (à + 1,5 DS) indiquant que cet organe est moins affecté par le retard de croissance que toute autre partie du corps : la taille et le poids du coeur sont modérément augmentés ; le thymus, les poumons et le foie sont modérément diminués (- 0,5 DS) ; le rapport poids du cerveau sur poids du corps est à + 1 DS.

= L'examen du cerveau montre que les circonvolutions sont plus développées que ne le laisserait prévoir le poids du corps.

Par ailleurs, dans un cas, cytoarchitecture et myélinisation montrent des variations régionales notables dans l'état de maturation, qui pourraient être à l'origine d'anomalies définitives dans les interrelations des différentes parties du cerveau entre elles.

Là encore, l'auteur conclut à la nécessité d'utiliser des techniques neuropathologiques plus fines.

- GRUENWALD en 1964 (122) étudie les effets de la grossesse prolongée sur la croissance foetale.

Il analyse l'évolution du poids, de la taille, et de la croissance de chaque organe après la 38e semaine (la croissance avant cette date pouvant être considérée comme linéaire) : le cerveau continue à croître presque au même rythme ; coeur et surrénales à un rythme plus lent ; la taille, le poids du corps, du placenta, du foie et des surrénales ont arrêté leur progression entre la 38e et la 40e semaine ; la rate voit sa croissance très retardée et même diminuée ; le thymus est l'organe dont la taille diminue significativement après le terme théorique, son involution étant le résultat d'un stress chronique.

Ces constatations sont comparables à celles trouvées chez l'enfant hypotrophique avant ou à terme et suggèrent qu'une fois le terme dépassé le fœtus souffre rapidement d'une malnutrition (détresse foetale sub-aiguë).

- D'autres études, NAEYE (177) - WIGGLESWORTH (268) ont abouti aux mêmes conclusions à partir d'enfants malnutris in utero : le foie, le thymus, les poumons sont plus petits que ceux des prématurés vrais de même poids ;

le poids du coeur et du cerveau sont plutôt élevés : le cerveau apparaît comme un organe privilégié, longtemps épargné par le retard de croissance.

NAEYE (179) a réalisé une étude très détaillée comparant le poids des différents organes par rapport à ceux d'un prématuré vrai de même poids de naissance.

Cette comparaison est menée pour 3 étiologies différentes du retard de croissance intra-utérin :

- = la malnutrition foetale subdivisée en toxémie, insuffisance placentaire et post-maturité. Les constatations sont semblables : coeur, poumons, reins et surtout cerveau ont un poids nettement supérieur ; foie, rate, thymus et surrénales sont nettement plus légers.

Le poids du cerveau est le plus près des valeurs normales pour l'âge gestationnel.

- = les anomalies chromosomiques,

- = les infections congénitales,

sont deux autres étiologies où les modifications du poids des organes ne sont pas superposables et en particulier, le poids du cerveau est alors toujours anormalement diminué pour l'âge gestationnel, se rapprochant plus du poids du corps.

- J.C. LARROCHE (151) a analysé 34 cerveaux d'enfants hypotrophiques dont les poids de naissance se situaient nettement au-dessous du 10e percentile des courbes de LUBCHENCO : 17 sont nés entre 39 et 40 semaines ; 15 ont un âge gestationnel inférieur à 38 semaines.

La majorité (23/28) des enfants, nés vivants, sont décédés dans les 4 premiers jours ; 6 autres enfants sont mort-nés.

Les résultats des données nécropsiques sont les suivants :

- = le développement pondéral normal du système nerveux central avait été précédemment établi par une étude systématique de 600 cerveaux d'enfants prématurés ou à terme : outre l'étude du poids du cerveau par rapport au poids du corps ou à l'âge gestationnel, une corrélation est établie entre le logarithme du poids des cerveaux et le terme, permettant d'établir une droite des moyennes et un intervalle de confiance de 95 %.

- = le développement du cerveau chez les hypotrophiques est étudié sur les graphiques établis avec les données précédentes et montre :

une discordance très nette entre le poids du cerveau et le poids de l'enfant,

aucune discordance du poids du cerveau par rapport à l'âge foetal : "il semble que le poids des cerveaux corresponde bien à ce que l'on attend pour un âge gestationnel donné".

Néanmoins, quelques enfants ne répondent pas à cette règle : leur cerveau est plus petit que ce qui est attendu pour leur âge gestationnel. Ces cas correspondent à des enfants dont le poids et la taille sont éga-

lement abaissés pour leur âge gestationnel ; l'hypotrophie est dans ce cas globale et harmonieuse, et il est difficile de les distinguer des prématurés vrais. Il s'agirait alors d'une souffrance foetale de longue durée, ayant débuté précocément dans la vie intra-utérine comme l'a suggéré GRUENWALD.

= En ce qui concerne la maturation cérébrale :

- . la morphologie : "chez les enfants hypotrophiques, quel que soit le poids du cerveau, son aspect morphologique est toujours caractéristique : il correspond à l'âge maturatif de l'enfant et non au poids corporel à la naissance".
- . la maturation microscopique comprend l'étude de la différenciation cytoarchitectonique (même aspect général global qu'un enfant de poids normal pour le terme, mais densité cellulaire diminuée) et de la myélinisation.

Cette dernière est particulièrement difficile à étudier, mais elle a permis d'établir un âge de maturation qui correspond bien à l'âge gestationnel présumé de l'enfant. La myélinisation serait donc correcte pour l'âge.

- . quant aux lésions cérébrales observées (11 fois oedème cérébral, et 14 fois nécrose neuronale), elles ne correspondent pas à celles qui sont observées communément dans un Service de prématurés ; en dehors de l'anoxie, souvent invoquée, l'hypoglycémie pourrait jouer un rôle important dans leur genèse.

L'ensemble de ces constatations conduit l'auteur à considérer le système nerveux central comme privilégié puisqu'au cours de l'hypotrophie foetale, non seulement sa maturation histologique se poursuit normalement, mais aussi son développement pondéral et morphologique n'est guère affecté. Ces faits, en contradiction avec les résultats des études animales expérimentales, sont expliqués par l'auteur en fonction de la période de vulnérabilité du cerveau :

- = ce pourrait être la période de multiplication cellulaire maximum au niveau du cortex : mais chez le fœtus humain, l'essentiel des divisions cellulaires est achevé vers la 34^e semaine ; or, la malnutrition foetale commence généralement après cette date ;
- = ou bien la période de myélinisation maximum ? Mais la seule myélinisation apparaissant au cours de la deuxième moitié de la vie intra-utérine se situe au niveau du tronc cérébral ; la myélinisation des hémisphères ne se fait qu'à partir de la naissance à terme normal.

Les études anatomiques ont été menées suffisamment loin par GRUENWALD (44) et LARROCHE (152) pour permettre l'établissement d'une courbe d'évolution pondérale des divers organes pendant la vie intra-utérine.

Sont ainsi établies des courbes montrant l'augmentation du poids du cerveau, du foie, en fonction du poids corporel et de l'âge gestationnel, du poids de la rate, des reins et du thymus, en fonction de l'âge gestationnel.

D'après ces courbes, il est désormais possible à l'autopsie de savoir si le poids des organes est en rapport avec le poids du corps et l'âge gestationnel, c'est-à-dire si les organes ont subi ou non une malnutrition.

- Ainsi, peu d'études ont utilisé les moyens modernes (taux de DNA..) dans le cas de la malnutrition intra-utérine isolée. Seul BROWN, cité par ROSSIER (218) fait état de 3 nouveau-nés hypotrophiques à terme (poids inférieur à 2.000 g) chez lesquels il a constaté non seulement une diminution du poids du cerveau, mais aussi du taux de DNA jusqu'à 40 % de la normale, suggérant la possibilité d'une atteinte définitive par réduction importante du nombre des cellules cérébrales.

II - CORRELATIONS AVEC LA MALNUTRITION POST-NATALE HUMAINE

Deux types d'études ont été menées :

- les unes visant à prouver la réalité d'atteinte définitive des organes, et en particulier du cerveau, au cours de la malnutrition post-natale précoce et à comparer les lésions constatées avec celles de la malnutrition prénatale ;
- les autres essayant d'apprécier à distance le retentissement somatique et intellectuel d'une telle malnutrition.

A - Lésions organiques constatées après malnutrition post-natale

- NAEYE en 1965 s'est attaché, d'une part à montrer l'existence d'anomalies cardiovasculaires en cas de malnutrition foetale (176), d'autre part à comparer les effets sur les organes de la malnutrition pré et post-natale (177).

Pour ce dernier travail, 11 enfants, nés de 36 à 41 semaines, avec un poids inférieur au moins à deux déviations standard, eurent une autopsie complète après leur décès, qui survint généralement peu de temps après la naissance.

Ils seront comparés à 14 enfants témoins de même âge gestationnel, mais de poids normal : 6 étaient mort-nés et les autres décédèrent au cours de la première semaine post-natale ; et à 7 autres enfants âgés de 23 jours à 4 mois 1/2, considérés comme ayant souffert de malnutrition grave après leur naissance.

Le poids et la structure histologique des organes sont comparés pour chacun des trois groupes définis. En ce qui concerne les résultats des paramètres de croissance exprimés en pourcentage de la moyenne, ils sont les suivants :

(voir le tableau page suivante)

Ainsi, il existe une similitude d'atteinte des organes dans l'insuffisance placentaire et la malnutrition post-natale précoce : cerveau, pancréas, coeur, poumons et reins sont plus près de la normale que foie et rate qui sont très diminués.

L'étude histologique classique montre dans les deux cas que la réduction de taille n'est pas due uniquement à une réduction de la masse cytoplasmique, mais aussi à une diminution du nombre de cellules parenchymateuses.

Diminution du poids des organes

(exprimées en pourcentage par rapport à la normale)

	Insuffisance placentaire	Malnutrition post-natale
Poids du corps	54 %	38 %
Poids du cerveau	82 % (-1,5 DS)	73 % (-2 DS)
Poumons	61 %	59 %
Cœur	62 %	78 %
Foie	47 %	48 %
Thymus	40 %	20 %
Rate	43 %	43 %
Pancréas	68 %	51 %
Reins	60 %	60 %
Surrénales	39 %	62 %

Cette similitude suggère une étiologie commune du retard de croissance foetal, la malnutrition. L'auteur rapproche enfin l'atteinte cérébrale des faits alors connus sur sa croissance : 50 % de la croissance cérébrale prénatale survient pendant les dix dernières semaines de gestation et 50 % de la croissance post-natale dans la première année de la vie.

- WINICK et ROSSO (276) analysent l'effet d'une malnutrition précoce sévère sur la croissance cellulaire du cerveau de 9 enfants de Santiago (Chili), âgée de 15 jours à 11 mois par rapport à un groupe témoin de 11 enfants chiliens normaux (dont 4 ont un âge gestationnel respectivement de 15, 18, 36 et 39 semaines ; les autres sont âgés de 3 semaines post-natales à 11 mois).

Les poids du cerveau, les teneurs en protéines, DNA et RNA du groupe témoin étaient comparables aux valeurs obtenues chez des enfants de même âge aux U.S.A.

Par contre, les cerveaux des enfants soumis à une malnutrition précoce sont différents : tous avaient un poids inférieur à la normale ; de plus, la teneur en DNA, RNA, protéines, était proportionnellement abaissée. Sur les 9 enfants, 3 pesaient moins de 2.000 g à la naissance et avaient probablement souffert de malnutrition in utero : ce sont ces 3 enfants qui sont le plus sévèrement affectés (diminution la plus importante du poids du cerveau, du DNA, du RNA...).

Ceci montre que le nombre des cellules cérébrales est diminué, alors que la taille de chaque cellule reste normale (taux de protéine par cellule inchangé).

La malnutrition post-natale précoce est donc susceptible d'entraîner un retard définitif de la croissance cérébrale.

Ces mêmes auteurs (274) étudient les relations entre le périmètre crânien et la croissance cérébrale chez 10 enfants normaux (3 fœtus, produits d'avortement thérapeutique ; 7 enfants décédés après la naissance) et chez 9 enfants décédés à la suite de malnutrition protéino-calorique (tableau de marasme).

Ils arrivent à montrer qu'il existe une relation linéaire entre la teneur du cerveau en DNA et le périmètre crânien : dans le cas des enfants malnutris, le taux de DNA (c'est-à-dire le nombre de cellules) est réduit au moins autant que le périmètre crânien et même plus dans trois cas.

Les auteurs en déduisent que la diminution du périmètre crânien reflète avec exactitude la réduction du poids du cerveau.

Ainsi, le degré de diminution du périmètre crânien chez les enfants malnutris pendant la première année de la vie est une indication de la sévérité de la carence nutritionnelle. L'évolution du périmètre crânien est directement en relation avec la croissance cérébrale.

- VALQUIST et coll. (259) critiquent cette conclusion et proposent une autre méthode d'appréciation de la croissance du cerveau : la mesure de la taille des ventricules cérébraux par l'échoencéphalographie.

Après avoir testé la technique chez 20 sujets témoins, ils l'utilisent chez des enfants éthiopiens souffrant de malnutrition : 18 de marasme et 10 de kwashiorkor. Ils prouvent ainsi une augmentation significative de la largeur des ventricules cérébraux chez les enfants atteints de kwashiorkor, alors que ceux atteints de marasme (malnutrition moins grave) ont une largeur dans les limites de la normale.

- CASSADY (51) établit les mêmes similitudes que NAEYE entre la malnutrition post-natale et le retard de croissance intra-utérin par l'analyse des différents paramètres de croissance : poids, taille, poids des organes.

La taille corporelle et le poids du cerveau sont les paramètres les moins touchés dans les deux étiologies ; le foie, la rate et le thymus sont les plus atteints.

B - Retentissement somatique et intellectuel de la malnutrition post-natale

- KUGELMASS, POUILL et SAMUEL (cités par STOCH, 245, et OSOFSKY, 190) ont, en 1944, essayé d'étudier les effets du déficit nutritionnel sur les fonctions cérébrales, à partir de 91 enfants malnutris hospitalisés à New-York entre 2 et 9 ans.

Parmi ces enfants, au moment de l'hospitalisation, 41 étaient déjà retardés et 50 normaux. Après amélioration de leur état nutritionnel et avec un recul variant de 8 mois à 7 ans, les auteurs ont pu montrer que le quotient intellectuel moyen augmenta de 10 points pour le premier groupe (les retardés) et de 18 pour les autres.

Le gain trouvé au quotient intellectuel est d'autant plus important qu'une nutrition correcte a été rétablie plus précocément, et après l'âge de 4 ans aucun gain ne leur semble possible.

- MONCKEBERG, cité par CRAVIOTO (70) et OSOFSKY (190), suivit pendant 3 à 6 ans 14 enfants atteints de malnutrition infantile (marasme).

Il constate, malgré le rétablissement de conditions nutritionnelles adéquates, que :

- . Les enfants paraissent bien proportionnés, mais leur taille est inférieure à 2 DS pour l'âge, et les valeurs du périmètre crânien sont définitivement inférieures à la normale ;
- . Les tests de BINET montrent un quotient intellectuel ne dépassant jamais 76, le développement du langage étant le plus retardé, puis le développement moteur.

La malnutrition, dans ces cas, a débuté peu de temps après la naissance, et les modifications constatées paraissent irréversibles.

- STOCH (245) lui aussi essaya d'éclaircir le problème, sachant que les deux premières années de vie constituent la totalité de la période de croissance cérébrale (à la fin de la première année, le poids du cerveau a atteint 70 % de celui de l'adulte).

L'auteur compare les paramètres de croissance d'un groupe d'enfants malnutris d'Afrique du Sud comprenant 11 filles et 10 garçons de 10 mois à 2 ans, suivis jusqu'à l'âge de 11 ans, aux normes établies à l'époque.

Ces enfants sont tous soumis à une étude longitudinale de croissance et leur niveau intellectuel est établi avant 2 ans par les tests de GESELL et AMATRUDA, et après 2 ans par les TESTS de MERILL-PALMER.

Les résultats sont les suivants chez les enfants malnutris :

- = leur périmètre crânien évolue significativement au-dessous du 5e percentile (-2,28 cm) quel que soit l'âge ;
- = le poids, à condition que la malnutrition cesse, a tendance à rattraper la courbe normale après un écart moyen de 2,35 kg ;
- = la taille, par contre, reste très au-dessous de la normale, parallèle au 50e percentile sans que l'écart, qui est de 8,8 cm, tende à s'atténuer ;
- l'évolution du quotient intellectuel montre une différence très importante :

malnutris :	Q.I. = 70,86
témoins :	Q.I. = 93,48

Cette différence tend cependant à diminuer lorsque l'enfant grandit. Des modifications électroencéphalographiques sont présentes chez 10 enfants.

- = enfin, si le périmètre crânien moyen et le quotient intellectuel des parents étaient identiques dans les 2 groupes, les conditions socio-économiques propres aux malnutris étaient extrêmement défavorables.

SCQCH et SMYTHE sont conscients des critiques qui peuvent leur être adressées, malgré la précision de leur travail sur ce dernier point : quel a été le rôle de la négligence maternelle, de la frustration affective, sur le développement intellectuel ?

Ils estiment néanmoins avoir isolé au maximum le rôle du seul facteur nutritionnel pendant l'enfance.

- CABAK et NAJDANVIC (45) font une étude rétrospective parmi les enfants serbes : ils en trouvent 36 qui ont subi une malnutrition infantile précoce (état de marasme traité au cours des deux premières années de vie) et qui sont en période scolaire.

Si, à l'âge scolaire, leurs caractéristiques physiques semblent normales, leur capacité mentale reste inférieure à la moyenne, avec un quotient intellectuel de 88. Aucun groupe témoin de même âge et avec des conditions d'environnement semblables n'est étudié parallèlement.

- GARROW et PIKE (113) rapportent leur expérience à la Jamaïque : ils ont traité 65 enfants pour malnutrition sévère et ils ont pu les revoir avec un recul de 2 à 8 ans ; leur croissance somatique a été trouvée comparable à celle des enfants jamaïcains de même âge et issus de même classe socio-économique.

S'appuyant sur ces résultats et sur les différents travaux publiés, les auteurs pensent qu'aucune preuve formelle n'a été apportée pour confirmer que la seule malnutrition infantile sévère puisse causer un retard somatique et intellectuel définitif .

- GRAHAM (116), avant d'analyser les effets de la malnutrition infantile sur la croissance, rappelle qu'à la naissance l'homme a atteint 5,7 % de son poids adulte, 30 % de sa taille et 63 % de son périmètre crânien. A un an, les chiffres respectifs sont 16,3 %, 44,1 % et 83,6 % ; à 3 ans enfin, 24 %, 57 % et 90 %. Aucune autre période de la vie, mise à part la vie intra-utérine, ne comporte une telle rapidité de croissance.

L'auteur expose ensuite le travail qu'il a effectué au British American Hospital de Lima (Pérou) : elle ne s'adresse qu'aux survivants de malnutrition post-natale précoce (entre 6 mois et 1 an) et a pour but de vérifier si cette malnutrition affecte définitivement leur taille, leurs capacités physiques et mentales, leur chance de développer en totalité les "possibilités humaines".

Parmi 100 enfants malnutris, il y eut 18 décès ; 53 survivants ont pu être suivis pendant un minimum de 12 mois. Les résultats, convertis en âge de développement, sont les suivants :

	Admission hôpital	Sortie hôpital	Dernier examen fait
Age moyen	12,4 mois	21,1 mois	46,4 mois
Age statural	5,5 mois	11,8 mois	30,4 mois
Age du P.C.	3,9 mois	9,9 mois	21,9 mois
Age osseux	5,3 mois	11,0 mois	30,0 mois

La mise en graphique de ces résultats montre que par rapport à l'âge chronologique, l'âge statural et osseux suivent le 3e percentile ; seul l'âge céphalique tend à s'en écarter, preuve que le déficit s'accroît pour ce paramètre. L'âge dentaire a pu être étudié, et il est le seul à suivre de très près l'âge chronologique.

Par ailleurs, l'auteur a comparé les âges staturaux moyens de 2.000 garçons et filles d'une population péruvienne rurale (de 2 à 18 ans) souffrant de malnutrition "chronique", avec les âges staturaux au 3e percentile des courbes de Boston : les courbes sont semblables.

L'âge statural moyen de 53 enfants malnutris survivants est comparé avec le groupe péruvien : au moment de l'admission, il était nettement au-dessous, mais lors de l'examen le plus récent, il était presque identique, suggérant qu'ils vont désormais suivre ce modèle de la population générale.

Il paraît plus difficile de vérifier si les variations de la croissance après malnutrition sévère sont conditionnées par l'âge de début et la durée de la malnutrition ; par la qualité des soins et de la nourriture pendant et après la phase de redressement.

Un cas est néanmoins présenté où il existait une malnutrition intra-utérine sévère, puis une malnutrition post-natale : malgré deux années de soins intensifs, il y eut aggravation de tous les retards et à l'âge de 30 mois, le périmètre crânien était celui d'un enfant de 8-9 mois !

Ainsi, pour l'auteur, lorsque la malnutrition survient très tôt et se poursuit pendant une bonne partie de la première année de vie, le déficit de croissance en taille et périmètre crânien est si important qu'en dépit de meilleures conditions nutritionnelles, des séquelles permanentes s'installent.

Du fait de l'importance de sa croissance au cours de la première année, le périmètre crânien subit les déficits les plus marqués et vraisemblablement les plus durables (sinon définitifs).

Au contraire, si la malnutrition de la première année de vie est de courte durée, (même si elle est très sévère) et à condition d'un apport nutritionnel adéquat, les déficits permanents peuvent être prévenus.

Plus l'enfant est âgé au moment où il est privé d'une nourriture adaptée, plus la période de malnutrition qu'il peut tolérer sans risque de déficit permanent est longue.

Enfin, GRAHAM insiste sur l'importance numérique du facteur malnutrition, car il estime que plus de 50 % des habitants du monde ont survécu à des degrés variés de malnutrition dans la ou les premières années de vie.

- CRAVIOTO, DELICARDIE et BIRCH (69-70) ont entrepris de très nombreuses études sur les effets de la malnutrition précoce et sévère sur les fonctions cérébrales.

Ils tentent de vérifier l'hypothèse suivante : l'effet d'une malnutrition sévère sur le développement mental de l'enfant varie selon la période de la vie à laquelle la malnutrition est survenue.

Ils étudient 20 enfants hospitalisés à Mexico pendant l'année 1959 pour une malnutrition protéino-calorique sévère : des tests de GESELL sont faits toutes les 2 semaines pendant le traitement et la période de réhabilitation.

Le premier examen, fait avant que toute correction des perturbations électrolytiques et infectieuses aient pu être menée, montre que tous les enfants ont des scores très largement inférieurs à la normale.

Plus tardivement, les enfants se répartissent en 2 groupes :

- = 14 qui avaient été hospitalisés entre 15 et 42 mois, ont des scores se rapprochant progressivement de ceux attendus pour l'âge.
- = 6 hospitalisés avant l'âge de 6 mois présentent un déficit mental inchangé.

Une autre étude, beaucoup plus vaste, a été menée par ces auteurs en République Centrale du Guatemala, et porte sur 738 enfants de 5 à 14 ans habitant un village rural ; tous ont été soumis à une malnutrition post-natale précoce, et probablement prénatale associée pour beaucoup d'entre eux.

Ils étudient l'aptitude de certains de ces enfants à intégrer des stimuli auditifs et visuels, à reconnaître certains objets par la perception manuelle. Leur comparaison est faite avec des enfants d'origine urbaine répartis en trois classes socio-économiques (haute, moyenne et basse).

- = La réponse obtenue au test d'intégration audio-visuelle varie en fonction du niveau socio-économique ; d'autre part, les enfants d'origine rurale ayant été traités pour une malnutrition sévère ont les résultats les plus bas.

Les autres types de tests (reconnaissance manuelle de formes géométriques...) montrent toujours les performances les plus basses chez les enfants anciennement malnutris. Les fonctions praxiques sont donc **altérées**.

- = A l'âge de 5 ans, un test d'intelligence (W.I.S.C.) est appliqué à 37 enfants ayant présenté une malnutrition et 37 témoins d'une même population : le quotient intellectuel est inférieur de 13 points pour le premier groupe ; le Q.I. verbal est aussi nettement plus bas.

La distribution est étudiée dans chaque groupe : il y a deux fois plus d'enfants malnutris que de témoins pour un Q.I. inférieur à 70. Inversement, 4 enfants malnutris seulement ont un Q.I. supérieur à 90 contre 10 pour les témoins.

Les conclusions générales apportées par les auteurs sont les suivantes :

- . La malnutrition protéo-calorique survenant dans la première année de vie - si elle est assez sévère pour entraîner un retard de la croissance et obliger à l'hospitalisation - peut avoir des effets néfastes sur le développement mental.

Si la durée pendant laquelle la malnutrition est non traitée dépasse 4 mois, et surtout au cours des premiers mois de la vie, l'effet sur les performances mentales peut être suffisamment intense pour entraîner un retard sévère, incomplètement corrigé par la réhabilitation nutritionnelle.

- Le rôle spécifique de la malnutrition est difficile à dissocier des facteurs d'environnement (socio-culturels, économiques...) ; les enfants ayant survécu à un épisode de malnutrition sévère seront moins aptes à acquérir les connaissances propres à l'espèce humaine du fait de fonctions neuro-intégratives déficientes.

Pour cette raison, ils seront maintenus dans des conditions écologiques favorables à la malnutrition chronique et pourront engendrer une nouvelle génération d'individus malnutris.

- CHASE et MARTIN (55) étudient le devenir de 19 enfants hospitalisés pour malnutrition sévère avant l'âge de 1 an à l'Hôpital Général de Denver entre 1962 et 1967.

Ils sont comparés, 2 à 5 ans plus tard, à un groupe de 19 enfants témoins de même niveau socio-économique et appariés pour la date de naissance, le sexe, le poids et la race. Les conditions familiales ont été choisies rigoureusement comparables.

Les résultats sont les suivants :

- = Croissance somatique : à l'âge moyen de 3 ans 1/2, 68 % des enfants malnutris contre 15 % des témoins, ont une taille au-dessous du 3e percentile ; 53 % ont un poids inférieur au 3e percentile (contre 21 % des témoins), et 37 % ont un périmètre crânien au-dessous du 3e percentile (contre 10 % des témoins).

- = Développement mental :

apprécié au moyen du quotient de développement, il est à 99,4 pour les témoins contre 82,1 chez l'ensemble des malnutris. Les enfants malnutris sont étudiés en 2 groupes : ceux qui ont été traités avant l'âge de 4 mois (9 enfants) ont un Q.D. moyen de 95,1 ; alors que ceux traités après cette période (10 enfants) ont un Q.D. moyen de 70,3.

Ces mêmes enfants ont comparativement des poids, taille et périmètre crânien généralement plus bas que ceux des enfants malnutris traités avant l'âge de 4 mois.

Il existe donc une relation entre la durée de la période de malnutrition et la gravité du retentissement somatique et intellectuel.

Enfin, 5 facteurs sociaux sont retrouvés plus fréquemment chez les familles de malnutris : séparation paternelle, problèmes en rapport avec l'éthylisme, difficultés financières, familles avec nombre plus important d'enfants, présence au foyer d'un ou deux enfants ayant moins de 2 ans.

- WINICK (279) fait état d'une étude menée au Chili, ayant essayé de mettre en corrélation parmi un groupe d'enfants sévèrement malnutris hospitalisés avant l'âge de 6 mois, les modifications biochimiques cérébrales de ceux qui décédèrent, avec les modifications fonctionnelles constatées chez les survivants suivis jusqu'à l'âge de 5 ans.

- = Chez les enfants décédés, le cerveau est analysé : poids, taux de DNA, RNA, protéines, cholestérol et phospholipides sont évalués, et une corrélation est faite entre ces index et le périmètre crânien.

Les variations régionales (hémisphères, cervelet, tronc) sont recherchées. Toutes les valeurs trouvées sont comparées avec celles d'enfants chiliens nourris normalement et décédés brutalement. Les 14 cerveaux étudiés présentaient une diminution de poids et de tous les paramètres biochimiques, indiquant une diminution du nombre total des cellules, et de la teneur lipidique (atteinte de la myélinisation).

- = 33 enfants survécurent et furent suivis jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2 à 5 ans, et comparés à 16 enfants témoins. Ainsi, 70 % des enfants malnutris ont un périmètre crânien au-dessous du 3e percentile.

Quant aux résultats psychologiques, 91 % des enfants malnutris restent limités dans leur capacité d'adaptation à l'environnement si bien que 51,4 % sont éducatibles seulement avec un système particulier de scolarisation ; 36,4 % ne peuvent avoir qu'une éducation manuelle et 3 % nécessitent des soins spéciaux. Les déficits fonctionnels apparaissent comme définitifs.

Il est important de noter que les enfants malnutris qui atteignent ultérieurement un poids normal, n'ont pas nécessairement un développement mental normal.

Cependant, la croissance en taille et périmètre crânien apparaît un bon indice du développement intellectuel.

Ainsi, le périmètre crânien est en corrélation avec la réduction du nombre total des cellules et du contenu lipidique chez les enfants qui décédèrent et avec une capacité fonctionnelle réduite chez les survivants. Il faut, à partir de là, spéculer que les modifications biochimiques observées chez les décédés, doivent persister chez les survivants.

- SATGE (225) a envisagé le pronostic somatique de 92 enfants atteints de kwashiorkor à Dakar et hospitalisés entre 21 et 24 mois, puis revus ensuite 1 à 13 ans après la survenue de cette maladie.

Les courbes staturales et pondérales ont pu être établies longitudinalement et comparées à celles des enfants dakarois en général.

- = Le déficit statural moyen au moment de l'hospitalisation est de 6,5 % ; il s'accroît jusqu'à l'âge de 5 ans (10 %) puis s'annule à la puberté.
- = Le déficit pondéral, initialement à 33 %, s'améliore après la période d'hospitalisation jusqu'à 5 ans ; de 5 à 8 ans, il y a ralentissement, mais le poids rejoindra la normale à la puberté.
- = L'âge osseux : quelle que soit la tranche d'âge où les enfants ont été revus, 50 % d'entre eux présentent un retard ; les retards les plus importants sont notés chez les enfants de 11 à 15 ans, alors que leur âge statural redevient normal.
- = Le périmètre crânien : déficit initial modéré mais qui va en s'accroissant jusqu'à 5-6 ans ; il y a une certaine récupération, mais incomplète, et il reste le paramètre le plus atteint.

Dans cette étude, le pronostic somatique est donc bon, sauf en ce qui concerne le périmètre crânien.

- HANSEN et coll. (129) en Afrique du Sud, recherchent quel est le potentiel de récupération de croissance ("catch up growth") en cas de malnutrition.

Ils rappellent l'importance du problème : 60 % de la population infantile mondiale d'âge scolaire souffre d'une forme plus ou moins grave de malnutrition.

Ils sélectionnent un groupe de 100 enfants âgés de moins de 5 ans, tous atteints de formes diverses de malnutrition protéo-calorique (marasme, kwashiorkor, malnutrition modérée), présentant pour la plupart au moment de l'hospitalisation, un poids et une taille inférieurs au 3e percentile des courbes de Boston. Ces enfants ont été suivis pendant 10 ans.

= Pronostic somatique

Les auteurs ont été frappés par l'extraordinaire rythme de croissance de certains de ces enfants au cours de l'hospitalisation (avec une alimentation correcte), aussi bien pour le poids que pour la taille.

Ce rythme est pratiquement 2 à 3 fois plus rapide que celui de l'enfant normal du même âge. Le poids, au bout d'un an, dépasse le 3e percentile, mais la taille lui reste inférieure. Ce rythme ne se maintient pas lorsque les enfants sont rendus à leur famille, prouvant le rôle capital de l'environnement.

L'étude globale, portant sur 53 enfants sélectionnés pour la sévérité de leur retard de croissance par kwashiorkor et suivis pendant 10 ans, montre que 42 % ont atteint le couloir entre le 50e et le 3e percentile pour la taille et 60 % pour le poids.

L'étude comparative de leurs frères et soeurs qui n'ont jamais été atteints par la malnutrition, montre que pour ces témoins 51 % sont dans les mêmes limites pour la taille et 70 % pour le poids.

Ainsi, parmi ce groupe d'enfants sévèrement atteints entre l'âge de 1 à 4 ans, approximativement la moitié sont dans les limites de la normale 10 ans plus tard (8 % sont même au-dessus du 50e percentile pour la taille).

Pourquoi les autres conservent-ils leur retard ?

Peut-être à cause de la persistance des mauvaises conditions nutritionnelles liées aux conditions sociales défavorables, ou bien à cause d'anomalies métaboliques persistantes en raison d'une atteinte plus précoce (avant l'âge de 1 an) ?

Les auteurs optent pour la première réponse.

Ainsi, ils sont convaincus, comme GARROW et PIKE (113) qu'un épisode de kwashiorkor n'affecte pas le potentiel de croissance : le retard de croissance est réversible chez l'enfant avant la puberté, même après plusieurs années de malnutrition.

Le phénomène de rattrapage ("catch up") n'est pas propre à la malnutrition, mais il peut se rencontrer après d'autres maladies, assez sévères pour avoir bloqué momentanément la croissance, comme l'ont montré PRADER et coll. (206)

= Développement intellectuel

Est-ce que la malnutrition affecte la croissance du cerveau ?

Malgré les progrès réalisés, le problème est difficile à résoudre car :

- Il n'a pas pu être montré de corrélation entre taux de DNA cérébral et intelligence.
- L'intelligence est difficile à définir et à mesurer dans des circonstances d'environnement et de culture différentes.

Les auteurs ont néanmoins appliqué une série de tests (type W.I.S.C. adapté aux conditions sud-africaines ; Goodenough ; Harris Drawing, test utilisant le dessin, ...) aux enfants de 9 à 10 ans ayant présenté un kwashiorkor entre 1 et 4 ans.

Les frères et soeurs non touchés sont utilisés comme témoins : ainsi les facteurs non nutritionnels susceptibles de jouer un rôle sur le développement intellectuel (âge, sexe, facteurs génétiques, environnement socio-économique et émotionnel) sont-ils standardisés. La seule variable indépendante reste alors un kwashiorkor sévère entre l'âge de 10 mois et 4 ans.

Les résultats sont les suivants :

	NOMBRE	AGE	SCORE INTELLIGENCE	DRAWING SCORE
Kwashiorkor	40	11 6/12	77	76
Fratric	40	11	78	80
Moyenne population normale			83 (73-93)	

Ainsi, l'épisode de kwashiorkor ne paraît pas avoir pour effet un retard intellectuel définitif. Il n'y a pas de différence lorsque l'on sépare ceux dont la malnutrition est survenue entre 10 et 18 mois, et entre 18 et 48 mois ; aucune différence non plus entre les scores des enfants conservant un retard de croissance et ceux ayant retrouvé une croissance normale.

Une malnutrition aiguë sévère telle que le kwashiorkor, survenant après l'âge de 10 mois ne paraît pas causer de handicap intellectuel.

Cette conclusion est à l'opposé de celle du travail de STOCH et SMYTHE qui a porté sur la population du même pays : pour HANSEN, la raison se situe soit dans le fait que les cas de STOCH étaient atteints de malnutrition plus sévère, soit dans un contrôle insuffisant des facteurs associés (influence familiale, génétique et environnement).

Ainsi, HANSEN et coll. pensent avoir prouvé définitivement que la malnutrition seule est un facteur insuffisant pour être à l'origine d'un retard mental ; tout au plus, peut-elle jouer un rôle favorisant en association avec d'autres facteurs tels que pauvreté, maladie, conditions sociales défavorables...

III - COMMENTAIRES

- 1 - Les études expérimentales de la malnutrition animale ont fait réaliser de brillants progrès dans la compréhension de la croissance cérébrale intra-utérine et post-natale.

Il est indiscutable que tous les modes de malnutrition employés ont pour aboutissant commun des altérations somatiques générales et plus particulièrement cérébrales.

Il est actuellement bien démontré qu'il existe un horaire régional de la vulnérabilité cérébrale et que si l'effet maximum de la malnutrition correspond à la période de croissance maximum d'une région, celle-ci sera définitivement lésée, comme en témoignera la baisse du poids de la partie considérée, la réduction de sa teneur en DNA (c'est-à-dire la diminution définitive du capital cellulaire), de sa teneur en lipides (traduisant un déficit de myélinisation).

Les corrélations entre ces perturbations et les troubles du comportement animal commencent à être établies.

Ces résultats ont donc fait redouter des conséquences analogues de la malnutrition dans l'espèce humaine, malgré une prévention de principe pour la transposition de ces résultats de l'animal à l'homme.

- 2 - Les travaux portant sur le développement du cerveau foetal humain ont fait des progrès considérables et la phase biochimique pure et enzymatique ne fait que commencer.

Actuellement, l'accord n'est pas unanime sur la date de cette période de vulnérabilité au cours de la croissance cérébrale ; elle obéit sans aucun doute à des variations régionales.

Sur le plan théorique, le danger serait :

. Pour les uns :

= prénatal, mais très précoce, c'est-à-dire à la 20^e semaine, période où en principe n'a pas encore commencé la malnutrition foetale telle que nous l'avons définie.

= et surtout post-natal, intéressant avant tout les 6 premiers mois de vie et mettant alors en cause les effets d'une malnutrition post-natale sévère et précoce, pendant la phase de myélinisation du système nerveux.

. Pour d'autres :

- = prénatal, mais intéressant le dernier trimestre de la grossesse où la division cellulaire est encore intense (comme en atteste le taux de DNA).
- = mais aussi post-natal, parce que d'une part la multiplication neuronale pourrait se poursuivre jusqu'à 5 mois, et que d'autre part la myélinisation se développe tout au cours de la première année de la vie.

3 - Les constatations anatomiques humaines, intéressant la malnutrition prénatale isolée ne manquent pourtant pas d'être impressionnantes par la réduction du volume propre à chaque organe, mais les études fines concernant la croissance cérébrale sont encore trop fragmentaires.

- . Les travaux de LARROCHE (151) faisant appel aux techniques classiques, sont "rassurants", dans la mesure où ils paraissent tout à fait corroborer l'une des grandes hypothèses sur la vulnérabilité cérébrale ; la malnutrition ne pouvant intervenir qu'entre les deux périodes de vulnérabilité maxima, n'aurait que peu de conséquences.

Un point particulier a retenu notre attention : seuls les enfants dont la taille et le poids sont inférieurs au 10e percentile, ont des cerveaux de volume réduit par rapport à leur âge gestationnel. Dans ce cas, la malnutrition n'a-t-elle pas très tôt exercé ses effets et le faible volume cérébral n'est-il pas le reflet de lésions éventuellement définitives ?

- . Quelques observations privilégiées ont pu montrer les mêmes altérations chez les cerveaux d'enfants malnutris in utero que celles étudiées chez l'animal (diminution du poids total, de la teneur en DNA, en lipides), suggérant une atteinte définitive par réduction du nombre cellulaire et empêchement de la myélinisation.

- . Une conséquence directe de la malnutrition, vérifiée cliniquement, est l'augmentation de la fréquence des malformations congénitales.

Le fait est bien connu en tératogénèse expérimentale, qu'une carence nutritionnelle pendant la gestation est responsable soit de résorption embryonnaire, soit de malformations.

Un cas particulièrement démonstratif est l'emploi de bleu trypan, responsable de malformations, non pas par effet direct sur l'embryon et le fœtus, mais par lésion placentaire conduisant à un déficit d'apport nutritif fœtal, et particulièrement protéique.

Il faut à ce propos signaler le travail d'ARMENDARES (5) qui a montré que la malnutrition protéocalorique sévère était capable, non seulement de modifier et perturber la division cellulaire, mais aussi d'entraîner des anomalies chromosomiques soit par action directe, soit par l'intermédiaire d'une fragilité anormale des chromosomes qui les rendrait plus sensibles aux facteurs d'environnement tels que radiations, agents chimiques ou infections virales.

4 - L'étude de la malnutrition post-natale a par contre bénéficié d'apports plus nombreux et elle conduit à deux réflexions :

- Les lésions anatomiques constatées à l'autopsie des enfants malnutris sont absolument comparables à celles trouvées après une malnutrition foetale pure.

Il est donc très tentant d'envisager que les conséquences somatiques et surtout cérébrales de la malnutrition intra-utérine, puissent être les mêmes que celles d'une malnutrition post-natale précoce, conséquences maintenant bien connues.

Cette analogie serait parfaitement compatible avec la deuxième théorie de la croissance cérébrale : à savoir l'existence de deux périodes de vulnérabilité comparables, l'une se situant dans la deuxième moitié de la grossesse et l'autre pendant les 6 ou 12 premiers mois de la vie post-natale.

- Il est actuellement prouvé que la malnutrition post-natale précoce entraîne des perturbations cérébrales régionales importantes avec baisse du taux de DNA, RNA, lipides.

Les études se sont acharnées à prouver que ces lésions étaient responsables d'une atteinte définitive du développement mental et de la croissance (avant tout de la croissance du périmètre crânien). Toutes se sont heurtées au même problème soulevé par HANSEN (129) : l'impossibilité de trouver un échantillon de population où la malnutrition soit seule en cause, où son degré, son moment de survenue et sa durée soient parfaitement connus.

En effet, se surajoutent constamment des facteurs socio-économiques et environnants (pauvreté, soins maternels inadéquats, relations familiales perturbées, absence d'éducation, morbidité importante, pauvreté générale de l'environnement culturel dont il est difficile d'isoler complètement le rôle, déterminant ou adjuvant ?

Et, comme le signale OSOFSKY (190) deux possibilités existent :

- = les conditions sociales causent la malnutrition qui entraîne un déficit de développement ultérieur (physique et mental).
- = ou bien malnutrition et déficit du développement n'ont aucun lien de cause à effet ; ils prennent tous deux naissance dans de pauvres conditions sociales.

La plupart des études faites depuis 1969 (date à laquelle OSOFSKY écrivait ces phrases) viennent toutes à l'appui de la première possibilité.

Ainsi, au terme de cette analyse physiopathologique, il est tout à fait justifié de redouter des suites définitives à la malnutrition foetale, à condition qu'elle soit sévère et qu'elle ait débuté suffisamment longtemps avant la naissance.

La seule façon de vérifier cette éventualité est l'étude prospective du devenir des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin, que nous envisagerons d'abord à travers la littérature, puis en fonction de l'expérience du Service de Pathologie Néo-natale de l'Hôpital DEBROUSSE.

L'AVENIR DE L'ENFANT MALNUTRI IN UTERO

Pronostic éloigné du retard de croissance intra-utérin

Etude de la littérature

I - LES NAISSANCES "UNIQUES"

Nous envisagerons séparément devenir somatique et intellectuel : dans les deux cas, les difficultés sont importantes car jusqu'à ces dernières années, les données sont éparses, difficilement comparables du fait de l'hétérogénéité dans les critères de sélection (hypotrophique à terme et/ou prématuré ; confusion avec l'ensemble des enfants de faible poids), du manque de recul et de groupes témoins correspondant à une population de même niveau socio-économique ; du nombre insuffisant des échantillons analysés.

A - DEVENIR SOMATIQUE

Dès 1959, la controverse est ouverte :

- BOWEN et HEPNER (35) établissent les courbes de croissance d'enfants nés avec des lésions placentaires. Parmi ceux-ci, un petit nombre dont le poids de naissance est inférieur à 2.500 g, sont en réalité matures à l'examen clinique ; ils ont une bonne adaptation néo-natale.

Pour ces deux auteurs, ce début dans la vie "sans problème" est associé à une perturbation définitive de la croissance : ces enfants resteront petits ; ils ne présentent pas de signes de retard mental ou neuro-musculaire.

- SODERLING (240), RUMBOLZ (220) et PICK (210-202) pensent au contraire que leur croissance physique est rapide, et qu'à l'âge de 4 à 6 mois, rien ne permet de les distinguer des enfants nés avec poids de naissance normal.

Sur les trois enfants malnutris qu'il a étudiés (201), PICK constate que deux ont doublé leur poids de naissance à moins de 10 semaines, le dernier en moins de 7 semaines ; le poids de naissance avait été regagné en 12 à 14 jours. Deux enfants ont pu être suivis jusqu'à 12 mois : à cette date, poids et taille sont normaux ; le troisième, vu à l'âge de 3 mois, avait déjà rejoint la normale.

L'auteur pense que les enfants malnutris gagnent plus rapidement du poids que les prématurés vrais.

En 1964, PICK (202) insiste sur ces divergences concernant l'avenir somatique (mais aussi psychique) de l'enfant malnutri ; il émet l'hypothèse suivante : le moment où survient la mauvaise nutrition foetale peut expliquer les évolutions contradictoires.

Il écrit enfin : "Seule une étude prospective et longitudinale d'un grand nombre d'enfants avec retard de croissance intra-utérin apportera une évaluation correcte du devenir de ces enfants".

- KUNNAS (149) envisage la croissance des enfants prématurés (selon la définition de l'O.M.S.) en fonction de l'âge gestationnel, à partir de 141 observations.

L'auteur constate que les enfants dont le poids de naissance est faible par rapport à l'âge gestationnel - c'est-à-dire atteints d'un retard de croissance intra-utérin - présentent la meilleure croissance pondérale au cours des deux premiers mois de vie (125 à 130 g par semaine) mais ensuite leur croissance se ralentit et ils "trainent" pour rejoindre la normale. A l'âge de 12 à 18 mois, ce sont les enfants de faible poids et âge gestationnel (prématurés vrais) qui ont la meilleure croissance.

- WARKANY (264) après avoir posé le problème du développement physique et mental éloigné des enfants avec retard de croissance intra-utérin, tente d'y répondre à partir de 27 cas.

Il s'agit là d'une étude purement rétrospective ayant pour effet de sélectionner surtout les cas avec séquelles définitives.

Dans ces conditions, l'auteur constate une prise de poids faible pendant la première enfance (où l'anorexie est fréquente), un arrêt complet de la croissance au bout d'un an ; au stade de la deuxième enfance, la plupart des enfants reste situé au 3e percentile pour taille et poids (3 seulement ont rejoint les chiffres normaux pour leur âge). Un retard de maturation osseuse est fréquent.

Enfin, WARKANY suggère la possibilité d'un pronostic différent selon que seul le poids, ou poids et taille, sont atteints à la naissance : pronostic plus grave dans le second cas (mais sans preuve statistique).

- ROSSIER et coll. (182-218) étudient la croissance somatique de 60 enfants de faible poids de naissance, nés à terme ou près du terme (2 critères de sélection : poids de naissance inférieur ou égal à 2.000 g, et âge foetal égal ou supérieur à 34 semaines).

• La croissance staturale

est rapide, et l'on assiste à un rattrapage pendant la première année : à 1 an, les retards de taille supérieurs à 8 % (c'est-à-dire à une déviation standard) ont disparu.

Mais entre 2 et 6 ans, la vitesse de croissance staturale diminue, surtout pour les garçons, et ces hypotrophiques ont tendance à perdre l'avantage qu'ils avaient sur les prématurés vrais à la naissance, et jusqu'à 1 an.

A 6 ans, plus du quart des enfants étudiés avait encore un retard de taille d'au moins une déviation standard (- 8 %).

• La croissance pondérale

bien qu'obéissant à la même fluctuation générale, est moins bonne : le poids rapporté à la taille reste nettement insuffisant à 1 an dans 1/3 des cas ; entre 2 et 6 ans, la fréquence du retard pondéral augmente puisque 23 enfants sur 30 ont un poids inférieur à une déviation standard.

Il existe donc fréquemment à 6 ans une dysharmonie staturo-pondérale.

Comparés à des prématurés de poids de naissance inférieur ou égal à 1.500 g, les dysmatures hypotrophiques de cette étude (âge gestationnel de 34 à plus de 41 semaines) ont une avance staturo-pondérale au cours de la première année ; cette avance va diminuer progressivement, et à 3 ans, ce sont les prématurés qui ont un poids et une taille supérieurs.

Il faut toutefois souligner que cette tendance générale n'a pas vu sa signification confirmée statistiquement. Les résultats d'ensemble sont portés sur le tableau suivant, emprunté à ROSSIER.

Comparaison entre les enfants pesant 1.500 g et moins à la naissance (prématurés) et les enfants de faible poids de naissance <2.000 g nés à terme ou près du terme (débiles).

GARÇONS	P O I D S	
	Prématurés	Débiles
Naissance	1 335 ± 182	1 792 ± 198
1 an	8 365 ± 1 154	8 887 ± 1 243
2 ans	11 272 ± 1 410	10 750 ± 1 598
3 ans	12 695 ± 1 610	11 917 ± 1 410
	T A I L L E	
Naissance	39,8 ± 2,4	43,8 ± 2
1 an	70,6 ± 2,5	72,4 ± 2,5
2 ans	83,1 ± 2,7	82,6 ± 3,2
3 ans	91,4 ± 3,2	88,5 ± 4,2
FILLES	P O I D S	
	Prématurés	Débiles
Naissance	1 294 ± 189,5	1 777 ± 231
1 an	8 035 ± 1 057	8 101 ± 1 014
2 ans	10 260 ± 1 302	10 625 ± 1 466
3 ans	13 075 ± 2 157	12 361 ± 1 982
	T A I L L E	
Naissance	39 ± 2,7	43,8 ± 2
1 an	69,9 ± 3,1	70,9 ± 2,9
2 ans	81,7 ± 4,5	82 ± 2,8
3 ans	91 ± 4,4	91,5 ± 4,6

ROSSIER et M.F. PINAUD (216-217) ont fait une étude de 134 cas de retards de croissance intra-utérins (enfants de poids de naissance inférieur au 10^e percentile des courbes de LUBCHENCO, quel que soit leur âge gestationnel).

Sur les 34 enfants, âgée de 5 ans à 6 ans 10 mois, revus personnellement dans la thèse de M.F. PINAUD (203), 22 avaient une croissance staturo-pondérale normale, 7 une taille normale mais une hypotrophie pondérale, et 5 une hypotrophie staturo-pondérale.

Sur 58 enfants dont le devenir est connu, 53 ont été revus entre 5 et 7 ans : le développement staturo-pondéral est normal 34 fois ; il y a 11 hypotrophies uniquement pondérales et 8 retards staturo-pondéraux (15 % de retards de croissance harmonieux).

Ces constatations d'ensemble sont les mêmes que dans l'étude précédente, à savoir le rattrapage important en taille au cours de la première année, mais avec prise de poids souvent insuffisante, qui ne se maintient pas ensuite, puisqu'à 6 ans 1/4 des enfants a un déficit de taille supérieur à 8 % (1 DS) et 2/3 un déficit pondéral du même ordre.

Le périmètre crânien a été évalué par rapport à la taille dans 34 cas : 14 fois, il se situe dans les limites physiologiques ; 16 fois il est inférieur à la normale, (dont 8 microcéphalies franches) et 4 fois il est supérieur à la normale.

Ces deux auteurs concluent (216) :

"Notre impression reste que certains retards de croissance intra-utérins graves ont des conséquences retardées et lointaines sur le développement futur de l'enfant et aboutissent à des nanismes sévères" (-12 à -15 % par rapport à la moyenne).

Ils isolent un cadre particulier, le nanisme intra-utérin idiopathique (203-217) à partir d'une étude rétrospective portant sur 13 enfants venus consulter pour nanisme : aucune étiologie n'était décelable mais l'analyse des antécédents obstétricaux montrait que 12 fois le poids de naissance était inférieur au 10^e percentile de LUBCHENCO pour des âges gestationnels allant de 35 à 41 semaines ; la taille n'était mentionnée que 8 fois, et 6 fois elle se situait au-dessous du 10^e percentile.

L'étiologie de ces retards de croissance intra-utérins n'était pas évidente puisque 10 fois la grossesse était normale.

Leur aspect, au moment de la consultation (soit de 15 mois à 14 ans) était celui d'un nanisme harmonieux avec membres grêles et faciès particulier : face triangulaire, front saillant par rapport à la face, petite tête.

Ainsi, les travaux de ROSSIER, portant sur des enfants de 35 à 41 semaines et plus, analysés ensemble (une comparaison est faite selon le sexe) montrent que le développement somatique à long terme des enfants avec retard de croissance intra-utérin, est moins bon que celui des prématurés vrais puisqu'à l'âge de 6 ans 15 % d'entre eux ont encore un retard de croissance staturo-pondéral.

Ces résultats doivent néanmoins être tempérés par les remarques suivantes :

- . Les circonstances obstétricales et les facteurs maternels ne sont pas précisés : taille des mères, prise de poids pendant la grossesse...
 - . La pathologie néo-natale a pu jouer un rôle, en particulier l'hypoglycémie, la souffrance cérébrale.
 - . Les conditions socio-économiques ne sont pas envisagées : y a-t-il un rôle joué par le milieu familial, l'alimentation post-natale ?
- ENGLESON et coll. (98) utilisent les groupes d'enfants définis antérieurement (SJOSTEDT, 238) pour chercher à préciser le devenir lointain des "enfants dysmatures", classés selon l'appellation de CLIFFORD (63) en stades 1, 2 et 3.

Ils arrivent ainsi à revoir, à l'âge de 4 à 5 ans, 34 dysmatures de stades 2 et 3, 27 de stade 1, qu'ils comparent à 19 enfants témoins (stade 0). Le niveau socio-économique de la population étudiée est homogène pour ces 3 groupes.

	AGE GESTATIONNEL	TAILLE (cm)	POIDS (kg)
Stade 0	40,2 semaines	+ 3,39	+ 2,11
Stade 1	41,0 semaines	+ 1,11	+ 0,71
Stade 2-3	41,5 semaines	+ 1,94	+ 0,42

Il s'agit donc de dysmatures hypotrophiques à terme, comparés à des nouveau-nés normaux à terme.

La croissance de ces enfants est la suivante :

- . Pendant les 6 premiers mois de vie post-natale, le gain pondéral est supérieur à celui des enfants normaux (la différence n'est cependant pas significative statistiquement), mais il y a un ralentissement très net entre 1 et 2 ans.

A l'âge où ces enfants ont été revus (4 à 5 ans), ils présentent un déficit pondéral net par rapport aux témoins.

- . L'évolution de la taille est moins bien précisée ; à 4-5 ans, les dysmatures ont une taille inférieure à celle des témoins, mais la différence trouvée n'est pas statistiquement significative.
Le périmètre crânien n'est pas étudié.

- VERGER et MALARRIVE (167-260) envisagent le devenir lointain de 155 débiles congénitaux répondant aux critères suivants : âge foetal supérieur ou égal à 35 semaines et poids de naissance inférieur ou égal à 2.000 g. Parmi ceux-ci, 75 enfants avaient pu être revus régulièrement de 5 mois à 6 ans 7 mois, avec les constatations suivantes pour le développement staturo-pondéral :

- . Le débile congénital se normalise en poids et taille dans un délai qui varie avec le poids de naissance :
 - = pour un poids inférieur à 1.800 g : taille et poids ne se normalisent que dans le courant de la 5e année (malgré une croissance initialement très active) ;
 - = si le poids est supérieur à 1.800 g, la taille sera normale avant la deuxième année et le poids entre 3 ans 1/2 et 4 ans.
- . Le prématuré vrai, sauf s'il pèse moins de 1.000 g, rattrape la normale généralement dans le courant de la troisième année.

Ainsi, le pronostic somatique paraît dépendre de l'intensité de la malnutrition intra-utérine, appréciée sur le seul critère du poids de naissance.

- DRILLIEN (84 b) étudie en 1964 le développement somatique des prématurés (définis uniquement par un poids de naissance inférieur à 2.500 g).

Parmi le groupe total des prématurés, les gains pondéraux les plus faibles sont retrouvés à tous les âges, jusqu'à 2 ans, parmi ceux dont le poids de naissance était entre 2.000 g et 2.500 g. Or, pour plus de la moitié, il s'agit en réalité de nouveau-nés de faible poids à terme ou près du terme.

A l'intérieur de ce groupe des 2.000 à 2.500 g, de plus petits gains de poids et taille sont retrouvés à 5 ans pour ceux ayant eu une période de gestation de 38 semaines ou plus, que pour ceux de 37 semaines ou moins.

Ainsi, à l'âge de 4 à 5 ans, les dysmatures à terme pesaient en moyenne 1.130 g de moins et mesuraient 2 cm de moins que les enfants de même poids de naissance mais dont l'âge gestationnel était inférieur à 38 semaines (il s'agit dans ce cas de prématurés vrais).

- LUBCHENCO (158) propose d'utiliser ses courbes de développement intra-utérin pour comparer la croissance post-natale à la croissance foetale.

Elle prend pour exemple un groupe de 50 enfants pesant 1.500 g ou moins : à la naissance 80 % de ces prématurés sont inférieurs au 50e percentile pour leur poids par rapport à leur âge gestationnel, et 22 % sont inférieurs au 10e percentile.

A l'âge de 10 ans, ces enfants sont revus : la proportion globale d'enfants inférieurs au 50e percentile du poids pour l'âge est restée de 80 %, mais la proportion d'enfants au-dessous du 10e a atteint 42 %.

Ainsi, les enfants qui sont petits pour leur âge gestationnel à la naissance vont rester petits pendant de nombreuses années : le retard de croissance intra-utérin entraîne un retard de croissance post-natale.

Dans un autre travail, LUBCHENCO (160) présente quelques exemples de croissance post-natale, sans valeur statistique. Elle fait une comparaison entre :

- Retard de croissance intra-utérin sévère, perdant peu de poids après la naissance, montrant rapidement une tendance au rattrapage, mais qui, à l'âge de 10 ans, a toujours un poids situé au 10e percentile ;
- La croissance du prématuré vrai qui, après une perte de poids néonatale plus importante, change de couloir de percentile (par exemple du 90e au 40e) et qui, à 10 ans, n'aura pas encore retrouvé pour la taille le percentile correspondant à celui de la naissance.

- Van den BERG (23) suit l'évolution staturo-pondérale comparée de nouveau-nés de même poids mais d'âge gestationnel différent : poids de 2.250 g et âge de 34,1 semaines pour un groupe, et 40,5 semaines pour l'autre (ce dernier correspondant à une croissance foetale très lente).

Ces enfants ayant la plus longue période gestationnelle pour un poids donné (dysmatures à terme) gagnent plus de poids et taille au cours du premier mois de vie que le groupe à gestation plus courte (prématurés vrais), mais un ralentissement se produit rapidement et à 1 an les dysmatures sont plus légers et plus courts que les prématurés vrais. Par ailleurs, si leur adaptation à la vie extra-utérine est meilleure que celle des prématurés, leur avantage ne se poursuit pas : ils ont une morbidité plus élevée au cours de la première année.

- NELIGAN (184) donne les résultats préliminaires de l'étude entreprise par le "Newcastle Maternity Survey", ayant permis de suivre jusqu'à l'âge de 5 ans (début de la scolarité) les enfants à terme, prématurés et post-matures, dont le poids de naissance était normal pour l'âge (entre 25e et 75e percentile), inférieur au 5e percentile (dysmatures moyennement touchés) et inférieur au 1er percentile (grande dysmaturité).

A l'âge de 5 ans, les tailles et poids comparés sont les suivants :

		PREMATURES ≤ 269 j	A TERME 270 à 290 j	POST-MATURES ≥ 291 j
Non dysmatures P.N. entre 25e et 75e percent.	Nombre	24	62	19
	Taille(inch)	41,9	41,9	42,5
	Poids (lb)	39,0	40,0	40,6
Dysmatures moyens <5e percent.	Nombre	24	70	19
	Taille	41,3	41,1	40,7
	Poids	38,5	38,0	37,4
Grands dysmatures 1er percent.	Nombre	--	11	--
	Taille	--	40,2	--
	Poids	--	36,0	--

(inch = 0,0254 m - lb = 453,592 g)

Cette étude a le mérite de comparer dysmatures prématurés et prématurés vrais, dysmatures à terme et nouveau-nés de poids normal à terme, ceci à l'âge de 5 ans ; par ailleurs, est introduite la notion d'intensité de la malnutrition.

Les conclusions, qui n'ont pas fait l'objet d'études statistiques, sont les suivantes :

- . A l'âge de 5 ans, les dysmatures à terme montrent de plus grands retards de poids (2 "pounds" soit 2 X 453,6 g) et de taille (0,8 inch soit 20 mm), que les dysmatures prématurés dont les différences avec les prématurés vrais ne sont que de 1/2 "pound" pour le poids , et 0,6 inch (15 mm) pour la taille.
 - . Plus le degré de malnutrition est intense, plus la croissance paraît affectée ultérieurement : les grands dysmatures à terme ont des retards plus sévères que pour l'autre groupe moyennement dysmature à terme.
 - . Les dysmatures post-terme ont des retards de taille et de poids plus importants que les dysmatures à terme.
- WILSON et coll.(271) envisagent la croissance osseuse post-natale des enfants avec retard de croissance intra-utérin à partir de 30 nouveau-nés dont le poids à la naissance est inférieur au 10e percentile de LUBCHENCO, comparés à 29 enfants témoins.

Chez le premier groupe, la croissance osseuse a manifestement été touchée in utero : les diaphyses sont plus courtes et le développement des épiphyses (au niveau du genou) est retardé. Mais la vitesse diaphysaire de croissance osseuse post-natale est identique dans les deux groupes.

Pour les auteurs, ceci indique que la majorité des enfants avec retard de croissance intra-utérin a ensuite une croissance somatique (et en particulier squelettique) normale. Un petit nombre cependant (10 % dans cette étude) de ces enfants présente des anomalies congénitales susceptibles d'interférer avec la croissance post-natale, mais il s'agit de cas particuliers ne répondant plus à la définition de la malnutrition foetale.

- Une étude intéressante est celle de PETRUSSA (199) qui, à partir de 190 nouveau-nés de faible poids de naissance, essaie de comparer la vitesse de croissance pondérale intra-utérine et néo-natale (au cours du premier mois de vie post-natale).

Ces 190 enfants sont répartis en 4 groupes ayant les caractéristiques suivantes :

GROUPE	AGE GESTATIONNEL (moyenne)	POIDS MOYEN NAISSANCE	CROISSANCE PON- DERALE INTRA-U.
A	30,9	1.639	Normale
B	34,7	2.152	Normale
C	38,3	2.175	Réduite
D	38,5	1.775	Très réduite

Ainsi, il existe 2 groupes d'enfants prématurés de poids correct pour l'âge et 2 groupes d'enfants hypotrophiques à terme. Ces deux derniers ne comprennent que des enfants dont le poids de naissance est inférieur au 10^e percentile, mais seuls ceux du groupe D ont un retard pondéral de plus de 20 % au-dessous du poids du 10^e percentile ; leur retard de croissance intra-utérin a donc été plus sévère.

L'auteur étudie ensuite 2 événements :

- . La durée nécessaire pour retrouver le poids de naissance : elle diminue régulièrement du groupe A au groupe D. Les grands hypotrophiques récupèrent donc très rapidement leur poids de naissance ; d'ailleurs, leur perte de poids dite physiologique est particulièrement faible.
- . Le gain de poids quotidien à partir du moment où le poids de naissance a été retrouvé, sur une durée de 20 jours.

Les résultats sont les suivants :

Groupe A : 25,6 g/jour jusqu'à la 36^e semaine d'âge post-conceptionnel, puis 28,9 g/jour.

Groupe B : 32,1 g/jour.

Groupe C : 35,2 g/jour.

Groupe D : 26,1 g/jour.

Les remarques sont les suivantes :

- = Les nouveau-nés du groupe A, dont la prématurité est importante, ont le plus de difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine et leur vitesse de croissance pondérale est lente. Elle est comparable à celle des grands hypotrophiques à terme.
- = Les nouveau-nés des groupes B et C ont des poids de naissance comparables, pourtant les uns sont prématurés et eutrophiques, les autres sont à terme et hypotrophiques. Ce sont pourtant ces derniers qui ont le meilleur gain pondéral quotidien, de tous les groupes.

Il semble qu'après le retard acquis in utero, il se déclenche un phénomène de reprise du rythme de croissance ("catch up growth" des anglo-américains) qui correspondrait à la reconstitution rapide d'une masse cytoplasmique adéquate après une période de malnutrition.

Les groupes C et D, tous deux hypotrophiques, ont un même âge gestationnel et pourtant leur vitesse pondérale de croissance post-natale reste très significativement différente.

Les enfants du groupe D continuent à avoir une croissance somatique plus lente que la normale. Il semble que pour eux, la malnutrition, plus prolongée et sévère, puisse conduire à une réduction permanente de la croissance somatique.

Ces faits, très intéressants, demanderaient cependant à être vérifiés par une étude beaucoup plus prolongée de la croissance somatique de tels enfants.

- BABSON et KANGAS (7) comparent à l'âge de 4 ans +/- 3 mois un groupe de dysmatures à terme pesant de 2.000 g à 2.700 g (mais dont le poids est toujours inférieur au 10e percentile des courbes du Colorado) comprenant 43 enfants (24 garçons et 19 filles), à un groupe d'enfants témoins à terme pesant de 3.250 g à 3.800 g (poids entre le 50e et le 90e percentile) comprenant 24 garçons et 19 filles.

Les caractéristiques de chacun des groupes sont les suivantes :

	DYSMATURES		TEMOINS	
	Moyenne	Ecart	Moyenne	Ecart
Poids naissance	2.470 g	(2060-2700)	3.505	(3250-3750)
Perte de poids	77 g	(0 - 125)	169	(0 - 455)
Durée de gestation	41,2 s	(38,0-45,0)	40,4	(38,0-43,0)
Taille	48,2 cm	(45,0-51,0)	52,0	(47,0-55,0)
P.C.	32,7 cm	(30,5-35,0)	34,7	(32,5-36,5)
Apgar	8,0	(4 - 10)	8,0	(2 - 10)
Bilirubine	5,5 ± 3,6 mg %		5,6 ± 3,1	

La taille des mères n'est pas significativement différente dans les 2 groupes, à l'inverse du poids. Les résultats somatiques à 4 ans +/- 3 mois sont donnés pour 33 paires d'enfants (33 dysmatures et 33 témoins) et sont résumés sur le tableau suivant :

Croissance comparée de 33 paires d'enfants

{ 33 de poids normal à la naissance à terme,
{ 33 dysmatures à terme.

		NAISSANCE	4 ANS ± 3 MOIS	ACCROIS- SEMENT
Poids (kg)	Dysmatures	2,48	15,12	12,64
	Témoins	3,49	17,62	14,13
Taille cm	Dysmatures	48,2	98,1	49,9
	Témoins	52,0	102,9	50,9
Périmètre crânien cm	Dysmatures	32,7	49,2	16,5
	Témoins	34,8	50,5	15,5

- . Les gains en poids et taille depuis la naissance jusqu'à l'âge de 4 ans sont plus faibles pour les dysmatures que pour les témoins.

Il n'y a donc aucune tendance au rattrapage et l'écart présent à la naissance a encore augmenté.

- . Par contre, le gain de périmètre crânien des dysmatures est supérieur : il tend à atténuer l'écart qui existe à la naissance, mais à 4 ans le retard n'a pas encore pu être comblé.

Il existe encore une différence moyenne de 1,3 cm.

Une autre étude de BABSON (8) porte sur la croissance somatique des enfants de faible poids de naissance, nés au Centre de Prématurés de l'Université de l'Oregon en 1962.

L'auteur les a répartis en 3 groupes :

- . A = grands prématurés (27 à 29 semaines) de poids approprié pour l'âge (950 g à 1.300 g).
- . B = prématurés moyens (31 à 33 semaines) de poids approprié pour l'âge (1.400 g à 2.000 g).
- . C = dysmatures à terme de 38 semaines ou plus, mais avec un poids de naissance égal ou inférieur à 2.000 g.

Des courbes de croissance (poids, taille et périmètre crânien) sont utilisées, allant sans interruption de 26 semaines d'âge gestationnel à l'âge de 1 an après que le terme ait été atteint.

Il s'agit donc de courbes apportant une correction en fonction de l'âge gestationnel. Par ailleurs, comme l'auteur n'a pu revoir les enfants aux mêmes âges, certaines mesures ont été extrapolées en fonction des courbes individuelles.

Dans ces conditions, les résultats sont les suivants :

- . Pour les prématurés vrais (groupes A et B) :

poids et taille progressent parallèlement aux courbes témoins, le retard présent à la naissance n'ayant pas tendance à se combler pendant ce laps de temps.

Le retard est plus important et le reste pour le groupe A.

Par contre, le périmètre crânien rejoint rapidement la courbe témoin, suggérant une accélération temporaire de la croissance céphalique. Cette accélération, survenant au cours des deux premiers mois de la vie du prématuré, donne souvent une fausse impression clinique d'hydrocéphalie.

- . Pour les dysmatures à terme :

les courbes de poids et taille évoluent parallèlement à celles des nouveau-nés à terme témoins, mais très au-dessous, nettement inférieures à celles des prématurés vrais pendant toute cette première année (sans rattrapage).

Par contre, le périmètre crânien tend à se rapprocher de la courbe moyenne, mais à 1 an le retard par rapport à un enfant normal à terme n'est pas encore comblé.

L'accroissement somatique à l'âge de 1 an (corrigé) est le suivant pour chacun des groupes :

	ENFANT NORMAL	PREMATURÉ 27-29 sem.	PREMATURÉ 31-33 sem.	DYSMATURE A TERME
Poids kg	6,55	6,24	6,57	6,01
Taille	25 cm	23,7	25,4	25,4
Périmètre crânien	11,8	11,5	11,5	13,8

Ainsi, au cours de la première année, la prise de poids des dysmatures est inférieure à celle des autres groupes, la croissance staturale est identique à celle des prématurés vrais de même poids de naissance, et surtout la croissance du périmètre crânien se fait à un rythme supérieur à tous les autres groupes.

- BEARGIE et coll.(18) ont revu 45 dysmatures nés entre 37 et 43 semaines, à l'âge de 13 à 53 mois, non seulement pour savoir comment se faisait leur croissance, mais aussi pour rechercher des facteurs donnant une indication sur la qualité de cette croissance.

Il s'agit d'enfants de l'Université Médicale du Kentucky où 13,5 % des enfants nés vivants pèsent moins de 2.500 g ; parmi ceux-ci, 1/3 présentent un retard de croissance intra-utérin. La fréquence du retard de croissance intra-utérin parmi la totalité des naissances vivantes est de 4,5 %, chiffre élevé expliqué par un taux important de grossesses compliquées et le niveau socio-économique souvent défavorable.

Parmi les 45 dysmatures retenus dans cette étude, 18 avaient eu une gestation non compliquée, et 32 n'avaient présenté aucune complication périnatale ; 40 ont pu être revus à leur domicile pour mieux préciser le milieu social et les conditions d'environnement, qui sont trouvés défavorables chez 1/3 de ces enfants.

A l'âge où ces dysmatures sont revus (allant de 13 à 53 mois), 17 conservent une taille inférieure au 10e percentile ; 11 sont au-dessus de la taille moyenne pour leur âge.

Le poids des enfants est en général proportionné à leur taille ; il n'y a pas de dysharmonie staturo-pondérale comme l'a constaté ROSSIER. La taille maternelle apparaît pour ces auteurs le meilleur facteur permettant de déterminer quelle sera la croissance d'un enfant dysmature : en effet, la taille des mères des dysmatures qui présentent encore un retard statural au moment du dernier examen, est significativement plus petite de 5 cm en moyenne (2 inch) que celle des mères de dysmatures dont la taille a rejoint la normale.

D'autre part, se référant aux travaux de WINICK, ils insistent sur la durée du processus de malnutrition : sur 8 mères ayant développé un tableau de pré-éclampsie dans le dernier trimestre de grossesse, 7 ont des enfants dont la taille est normale à l'âge où ils ont été revus.

Ainsi, la pré-éclampsie est une complication aiguë et tardive qui ne peut causer un retard de croissance foetale sévère. Lorsqu'un enfant naît avec un tableau de malnutrition sévère d'une mère ayant une pré-éclampsie, il faut rechercher un autre facteur maternel chronique. Chez 3 mères de cette étude, a pu être trouvé un alcoolisme : les 3 enfants sont nés sévèrement malnutris et 2 ont une taille insuffisante au moment où ils sont revus.

Enfin, les mères des enfants conservant un retard de croissance, ont un âge supérieur, une parité plus élevée, une fréquence particulière d'enfants mort-nés antérieurement, et des complications gravidiques.

- BLAIM et coll. (32 bis), en Pologne, comparent 50 prématurés vrais d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines et de poids de naissance au-dessus du 25e percentile, avec 50 dysmatures à terme de poids de naissance inférieur au 10e percentile (âge gestationnel de plus de 36 semaines).

Parmi ces 100 enfants ayant atteint l'âge scolaire :

- . 78 % des prématurés ont une taille normale,
85,7 % ont un âge osseux égal ou supérieur à l'âge chronologique.
- . 60 % seulement des dysmatures à terme ont une taille normale,
70 % un âge osseux en accord avec l'âge chronologique.
- DAVIES et DAVIS (73) se sont attachés au problème de la croissance céphalique éloignée des enfants de très petit poids de naissance, prématurés vrais ou retards de croissance intra-utérins.

Ils pensent que la mesure du périmètre crânien est un bon reflet de la croissance cellulaire du cerveau au cours de la première année de vie post-natale ; de fait, il a été montré que l'intelligence à 4 ans est directement en relation avec le périmètre crânien (bien qu'une valeur de plus de 2 DS au-dessous de la moyenne ne soit pas toujours incompatible avec une intelligence normale).

L'étude porte sur 120 enfants pesant 1.500 g ou moins, nés du 1.01.61 au 31.12.68 : 38 retards de croissance foetale et 82 prématurés vrais n'ayant aucune différence significative de poids de naissance, âge gestationnel, classe sociale, rang de naissance, sexe, race et pathologie néo-natale.

Deux périodes sont considérées : les années 1961 à 1964,
et 1965 à 1968.

La distribution des périmètres crâniens à l'âge du dernier examen (recul variant de 2 à 9 ans) est établie pour chaque période de temps dans les deux groupes d'enfants.

- . Pour les 2 périodes, la distribution du périmètre crânien des dysmatures est anormalement déviée vers les percentiles inférieurs. Il en est de même pour les prématurés au cours de la première période (1961 à 1964).

- Seule la distribution des périmètres crâniens des prématurés nés entre 1965 et 1968 est normale.
Il semble que poids et taille subissent les mêmes distributions dans chacune des périodes considérées.

Ainsi, les enfants avec retard de croissance intra-utérin, malnutris et nés 6 semaines avant terme, ont une fréquence accrue de faible périmètre crânien au cours de la première décade de vie ; le mode d'alimentation (retardé de 1961 à 1964, ou précoce de 1965 à 1968) n'influence pas la croissance céphalique.

Par contre, les prématurés vrais, mieux nourris pendant les premières semaines, ont des périmètres crâniens normaux.

L'auteur suggère enfin que ces résultats, à la fois chez les prématurés vrais et les dysmatures, viennent renforcer l'hypothèse qu'une malnutrition relativement modérée pendant une période de croissance cérébrale très rapide, peut aboutir à un déficit dans la taille définitive du cerveau.

- BRANDT (36) a entrepris à BONN depuis 1967 une étude longitudinale de la croissance post-natale de prématurés, séparés en prématurés vrais et dysmatures prématurés.

L'étude comporte 59 prématurés (dont 29 ont un âge gestationnel égal ou inférieur à 31 semaines, et 30 ont un âge compris entre 32 et 37 semaines) répartis en 43 prématurés vrais et 16 dysmatures prématurés, le poids et la taille à la naissance de ces 16 enfants étant au-dessous du 10e percentile des courbes de LUBCHENCO.

Leur croissance est comparée à celle de 54 enfants nés à terme dans la même maternité. Les courbes des 18 premiers mois (après le terme théorique normal de 40 semaines) sont comparées pour la taille et le périmètre crânien : les enfants sont donc comparés en âge corrigé, c'est-à-dire âge légal ou chronologique diminué du temps de prématuration).

Les résultats sont les suivants :

- La courbe de croissance staturale des 43 prématurés vrais
rejoint, 2 mois après le terme théorique de 40 semaines, le 50e percentile des courbes de TANNER (garçons et filles) ; la courbe de moyenne des enfants nés à terme se situe au-dessus du 50e percentile de TANNER.

La courbe staturale des 16 dysmatures prématurés

reste franchement au-dessous de celle des prématurés vrais, sans aucune tendance à la rattraper : le retard acquis à la naissance reste à 18 mois du même ordre.

- La courbe de croissance du périmètre crânien

est encore meilleure pour les prématurés vrais, atteignant, dès que le terme théorique est atteint, le 50e percentile.

Par contre, celle des dysmatures prématurés évolue constamment jusqu'à 18 mois, au-dessous de la précédente sans tendance au rattrapage.

Il faut souligner le milieu social particulièrement élevé des familles intéressées par cette étude qui, d'autre part, n'est pas encore connue jusqu'à l'âge de 2 ans où la croissance des dysmatures paraît se ralentir dans d'autres travaux.

- GAIRDNER et PEARSON (112) proposent un système de courbes de croissance utilisables pour les prématurés, qu'ils soient eutrophiques ou dysmatures.

Comme celles de BABSON, ces courbes établissent une continuité entre croissance intra-utérine (ou avant le terme théorique de 40 semaines) et croissance post-natale.

Une correction d'âge est appliquée en cas de prématuration : il faut soit retrancher de l'âge légal (chronologique) les semaines de prématuration, soit considérer la date prévue pour l'accouchement comme la date effective de la naissance.

Les auteurs envisagent, à titre d'exemple, la croissance de 2 enfants dysmatures : l'un né à terme au poids de 1.900 g (pesant 54 % du poids attendu théorique) et qui présente une phase de croissance accélérée pendant les 7 premières semaines post-natales permettant d'atteindre le 50e percentile, toujours suivi à l'âge de 12 mois ;

l'autre, né à 36 semaines, pesant 1.300 g, soit 45 % du poids prévu, qui présente une accélération de croissance pendant les 9 premières semaines pour avoir ensuite une courbe évoluant entre le 10e et le 50e percentile.

Il ne s'agit là que de 2 cas particuliers, et il n'est pas possible d'affirmer que ce phénomène de rattrapage est constant pour tous les dysmatures.

- SATGE et coll. (226) ont cherché à préciser le devenir somatique de 50 dysmatures (25 prématurés et 25 à terme), nés en 1965, 1966 et 1967, comparés à 28 prématurés vrais.

Ces enfants rentrent tous dans le cadre de la malnutrition intra-utérine et sont issus de milieux familiaux homogènes.

Ils constatent qu'un couloir stable de croissance est atteint entre 6 et 8 mois.

• La croissance staturale

des dysmatures à terme et des prématurés vrais est bonne puisqu'ils se situent généralement entre -1 et +1 DS.

Par contre, la majorité des dysmatures prématurés se situe au-dessous de 1 DS et le quart au-dessous de 2 DS.

• La croissance pondérale

montre que seuls les prématurés vrais ont un poids compris entre -1 et +1 DS; les dysmatures (à terme ou prématurés) sont pour la plupart au-dessous de 1 DS.

Au total, les dysmatures prématurés ont un retard harmonieux, alors que les dysmatures à terme conservent un poids insuffisant pour une taille normale.

Les prématurés vrais ont, au plus tard à partir de la 2e année, une croissance comparable à celle de l'enfant à terme né avec un poids normal.

• L'évolution du périmètre crânien

montre un rattrapage pour dysmatures prématurés et prématurés vrais ; les dysmatures à terme ont tendance à conserver leur retard.

Les mêmes auteurs ont poursuivi l'enquête de ROSSIER et coll. concernant des enfants de moins de 1.500 g à la naissance répartis en 55 dysmatures prématurés et 7 dysmatures à terme. Leur croissance est comparée à un groupe de 90 prématurés vrais :

- la taille des enfants dysmatures reste généralement inférieure à celle des prématurés vrais ; il en est de même pour le périmètre crânien.
- la différence est encore beaucoup plus nette en ce qui concerne le poids, au détriment des dysmatures.

Au terme de cette revue de la littérature, nous constatons que si le problème de la croissance somatique des nouveau-nés hypotrophiques a été abordé dès 1959, il est loin d'être résolu en 1971, tant les constatations sont contradictoires.

2 - DEVENIR INTELLECTUEL

a) Considérations générales

Plusieurs études ont recherché s'il existait une corrélation entre poids de naissance, croissance foetale, longueur de la gestation, et intelligence.

- CHURCHILL et coll.(62) ont entrepris une étude rétrospective à partir de 51 enfants retardés mentaux (Q.I. inférieur ou égal à 80) ne répondant à aucune étiologie spécifique, dont ils recherchent les poids de naissance pour les comparer à ceux de 51 enfants dont le Q.I. est supérieur à 110 ; les lots d'enfants étant comparables pour la répartition des âges, des sexes et le lieu de résidence.

Les niveaux socio-économiques sont étudiés dans chacun des groupes et se trouvent en moyenne absolument superposables chez les enfants avec haut et bas quotient intellectuel.

Les résultats trouvés confirment que le poids de naissance était plus faible chez les sujets dont le Q.I est bas, comme le montre le tableau page suivante :

Relation entre Q.I. et poids de naissance

	POIDS DE NAISSANCE MOYEN	AGE GESTATIONNEL MOYEN
Q.I. bas moyenne 70	3.020 g	39,6
Q.I. élevé moyenne 121	3.750 g	39,8

Si les prématurés (poids de naissance inférieur à 2.500 g et/ou âge gestationnel inférieur à 38 semaines) sont exclus, les résultats restent significativement différents :

Q.I. bas	3.300 g	40,1
Q.I. élevé	3.830 g	40,0

Etant donné les précautions d'échantillons prises, ni le faible Q.I. ni le petit poids de naissance ne peuvent être attribués aux facteurs socio-culturels dans cette population de classe moyenne : il ne reste plus que la possibilité d'une corrélation générale entre Q.I. et poids de naissance.

Cette corrélation s'explique si l'on considère la possibilité que maturation cérébrale et poids corporel puissent être touchés conjointement si la nutrition intra-utérine est compromise.

Ainsi, l'idée est confirmée par les études expérimentales animales, que la nutrition pendant la gestation affecte à la fois le poids de naissance et le potentiel intellectuel de la descendance.

- BARKER (11) fait un travail analogue, mais plus détaillé, à partir de 73.687 naissances à Birmingham, de 1950 à 1954 : 61.998 (soit 84 %) ont une durée de gestation connue et sont donc utilisables.

Parmi cette cohorte de naissances, suivie au-delà de l'âge de 5 ans, 753 enfants sont retrouvés retardés mentaux (Q.I. inférieur à 75 au test de Terman-Merrill), dont 607 ne répondent à aucune étiologie précoce, et font l'objet de l'étude.

Ils sont divisés en 3 groupes selon la valeur du Q.I. (moins de 50, entre 50 et 64, entre 65 et 74) et leur poids de naissance moyen est comparé avec celui attendu dans la population générale (en fonction de la répartition des sexes) : pour tous les niveaux d'intelligence, le poids moyen des enfants retardés est plus faible que celui de la population générale.

Plus intéressante encore est l'étude du taux de croissance intra-utérin : 295 enfants nés à terme (39, 40, 41 semaines de gestation) ont pu être revus parmi les enfants retardés (ainsi 71 % d'entre eux étaient nés à terme) et leur poids de naissance moyen pour chacun des groupes de Q.I. est établi.

Ce poids de naissance à terme est plus faible que celui de la population normale, pour chaque groupe, ce qui permet de penser que leur rythme de croissance in utero était anormalement lent.

Sont ensuite envisagées :

- . L'incidence relative des retards mentaux en fonction de la durée de gestation : si, dans la population générale, 7,6 % des naissances surviennent avant 38 semaines, dans le cas des enfants retardés mentaux, le pourcentage est plus élevé : 15,5 % quand le Q.I. est inférieur à 50 ; 16,7 % de 50 à 64 ; et 18,4 % de 65 à 74.

Il y a une relation entre retard mental et naissance avant terme, mais 98 % des enfants de la population générale nés avant 38 semaines ne sont pas retardés ; d'autres influences doivent donc se surajouter. Ainsi, une relation est trouvée entre la fréquence du retard mental et la durée excessivement courte du travail ; il s'agit par ailleurs d'accouchements ayant lieu souvent sans contrôle médical.

- . La répartition des retardés mentaux en fonction de la classe sociale : leur nombre est plus élevé dans les classes défavorables qui présentent en même temps une plus forte incidence d'enfants nés avant 38 semaines.

Dans la discussion, l'auteur affirme l'association entre faible poids de naissance et déficit intellectuel sévère ; entre retard intellectuel et prématurité, mais aussi retard de croissance intra-utérin.

Il lui semble cependant que si les causes du retard de croissance fœtal sont aussi celles du retard mental lorsque le Q.I. est inférieur à 50, il n'en est peut-être pas de même pour les Q.I. au-dessus de 50. Il fait intervenir dans ce cas le rôle des facteurs socio-économiques, de la taille et de l'état nutritionnel de la mère.

Il ne retrouve enfin pas d'enfants retardés parmi les enfants nés à terme ou après terme et pesant moins de 2.500 g !

- OUNSTED (193) traite du problème général des relations entre facultés intellectuelles et croissance fœtale.

Elle pense qu'aucune étude n'a pu résoudre définitivement le problème car le groupe des enfants avec retard de croissance intra-utérin est très hétérogène, répondant à de multiples étiologies ; d'autre part, sont susceptibles d'intervenir des facteurs obstétricaux et néo-nataux (asphyxie à la naissance, hypoglycémie...).

La conviction de l'auteur est que le quotient intellectuel des enfants hypotrophiques, mais en bonne santé, est dans les limites de la normale, et que ce n'est peut-être qu'un ou deux petits sous-groupes qui font chuter les résultats moyens observés.

b) Etudes de l'intelligence des enfants hypotrophiques à la naissance

La précision des études a suivi la même progression que pour l'avenir somatique.

- BOWEN et HEPNER (35), s'ils ont constaté la persistance d'un retard de croissance chez les enfants, nés dans des conditions d'insuffisance placentaire, qu'ils ont suivi, n'ont jamais rencontré de retards mentaux.
- BAIRD (32 bis) envisage les relations entre croissance foetale et développement psycho-moteur à partir de prématurés nés en 1948 et testés à l'âge de 9 ans.

Il constate que pour un même groupe de poids (4 à 5 pounds 1/2)^x le Q.I. moyen est plus bas pour les enfants nés près du terme que pour ceux nés à 36 semaines au moins ; or, dans le premier cas, il s'agit d'enfants ayant subi des perturbations de la nutrition et de la croissance intra-utérine.

Ces enfants, pesant de 4 à 5 pounds 1/2 à 40 semaines, ne peuvent être considérés comme "prématurés" ; or, ce groupe de poids contient la plus forte proportion d'enfants avec un Q.I. insuffisant.

Une mauvaise nutrition foetale peut conduire à une altération intellectuelle à l'âge de 9 ans, avec peut-être contribution d'un environnement social post-natal défectueux.

- WARKANY et coll.(264) à partir de l'échantillon très particulier dont nous avons déjà parlé, envisagent avec pessimisme le développement intellectuel des enfants avec retard de croissance intra-utérin : la fréquence du retard mental leur paraît très élevée.

Parmi les 27 enfants de leur travail, 22 sont survivants et 15 présentent un retard mental (dont 13 sévère). Cependant, comme les auteurs le reconnaissent, leurs cas sont sélectionnés, dans une étude rétrospective, et il est impossible de généraliser à l'avenir de l'ensemble des retards de croissance intra-utérins.

- Le pronostic mental éloigné des enfants de faible poids de naissance, à terme ou près du terme, étudiés par ROSSIER et NARBOUTON (182) est envisagé dans la publication de 1966 (216) et dans la thèse de M.F. PINAUD (203).

Le développement psycho-moteur a pu être établi dans 40 cas : 33 enfants présentent un niveau mental normal bien qu'un bon nombre accuse une instabilité motrice importante et des troubles mineurs du caractère ; 2 enfants ont des troubles caractériels marqués avec Q.I. normal (l'un d'eux est comitial) ; enfin, 5 ont un retard psycho-moteur notable avec troubles du tonus, athétose, microcéphalie et débilité mentale.

Les cas analysés par M.F. PINAUD (203) quant au développement psycho-moteur, sont au nombre de 56 : 45 sont normaux ; 4 présentent des troubles caractériels importants au moment de l'étude (soit 7 %) et 7 ont des séquelles psycho-motrices (12,5 %).

Les résultats sont rapprochés de la fréquence du tableau de souffrance cérébrale néo-natale : la survenue de signes de souffrance est un élément péjoratif quant à l'avenir psycho-moteur.

^x pound (lb) = 453,6 g

- ENGLESON et coll. (98) ont appliqué à 3 groupes d'enfants de croissance foetale différente (stades 0, 1 et 2 déjà définis plus haut) les tests de Terman-Merrill et Goodenough à l'âge de 4 à 5 ans :

	TERMAN	GOODENOUGH
Stade 0	110,0	113,6
Stade 1	109,5	108,9
Stade 2	104,1	105,2

Ainsi, ils constatent que tous les enfants ont un développement intellectuel normal, qu'ils présentent une dysmaturité moyenne (stade 1) ou plus marquée (stade 2).

Tous les tests avaient été réalisés par le même examinateur, n'ayant pas connaissance de l'état de dysmaturité.

Aucun cas de retard mental n'est retrouvé, aucun cas de "cerebral palsy".

Il faut **cependant insister** sur le fait que les critères de sélection adoptés par ENGLESON font que ces enfants ont une hypotrophie peu sévère.

- VERGER et MALARRIVE (260) ont précisé le devenir psycho-moteur de 75 enfants ayant été revus et testés (de 10 mois à 4 ans de recul) parmi un échantillon de 155 "débiles congénitaux".

Le quotient intellectuel moyen de l'ensemble des débiles testés (75) est de 84 ; toutefois, en ne considérant que les enfants n'ayant pas eu de souffrance cérébrale, le Q.I. moyen est alors de 96, donc normal ; pour ceux ayant eu des signes de souffrance (soit 18 enfants) il est de 63.

Enfin, il existe une relation entre le poids à la naissance et le Q.I. moyen : il est d'autant plus bas qu'il s'agissait d'enfants de faible poids de naissance :

Ainsi	{	1.000	à	1.500 g	=	74
	{	1.501	à	1.800 g	=	84
	{	1.801	à	2.000 g	=	88

Au total, sur 75 enfants testés (sans exclusion de la pathologie néonatale) 50 % ont une intelligence normale, 17,4 % un léger retard ; 9,4 % sont des débiles moyens, et 22,6 % des débiles profonds, imbéciles ou idiots.

- Les travaux de DRILLIEN sont considérables :

- . Ils portent sur l'avenir intellectuel des prématurés (définis selon l'O.M.S.) ou des enfants de faible poids de naissance en général, sans individualiser le groupe des retards de croissance intra-utérins (83-84 c)

- L'étude de 1967 (85) porte sur l'avenir psycho-moteur de 112 enfants nés entre 1948 et 1960 dont 95 ont pu être suivis pendant 5 ans minimum ; 50 ont été retenus pesant tous moins de 1.360 g à la naissance (34 naissances "uniques" et 16 multiples).

Or, parmi ces 50 grands "prématurés", l'auteur signale qu'il y a en réalité 17 dysmatures prématurés et constate que les enfants à la fois prématurés et dysmatures ne sont pas plus handicapés mentalement que les prématurés vrais.

CROISSANCE INTRA-UTERINE (percentile)	% D'HANDICAPES
< 10	52,9
10 - 49	50,0
> 49	75,0

Le rôle des conditions socio-économiques est trouvé déterminant : les enfants les plus retardés étant plus souvent issus de classes défavorisées.

Le pourcentage très élevé des séquelles psycho-motrices de cet échantillon s'explique par le très petit poids de naissance mais aussi par l'augmentation des handicaps de 1953-1954 en rapport avec l'alimentation retardée.

L'auteur constate enfin que si le pourcentage des survivants était passé de 17 % en 1948-1952 à 30 % en 1955-1959, le pourcentage d'enfants survivants et normaux n'avait que peu bougé.

- Le travail le plus précis de DRILLIEN concernant le pronostic à long terme du retard de croissance intra-utérin a été exposé en 1970 (87-88).

Elle reprend les 600 enfants (de tous poids de naissance) qui avaient fait l'objet du travail de 1964 : 80 % des survivants ont été suivis bien au-delà de l'âge scolaire, et dans cette nouvelle étude, leurs performances intellectuelles à l'âge de 11 à 13 ans ont été corroborées avec le poids de naissance et l'âge gestationnel, en les subdivisant en trois groupes de croissance intra-utérine, selon les courbes de Denver : au-dessous du 10e percentile, entre la 10e et le 25e, et au-dessus du 25e.

Il apparaît ainsi que ceux dont la croissance a été mauvaise in utero, présentent un net désavantage, mais il faut tenir compte de trois facteurs étiologiques :

- = il y a un excès de mères issues de classes sociales défavorisées, parmi les enfants aux moins bonnes performances, quel que soit l'état de leur croissance in utero.
- = il y a un excès de mères de petite taille, et à part ceux issus des classes supérieures, les enfants pesant 2.000 g ou moins à la nais-

sance avec des mères petites, ont de moins bons résultats que ceux des mères plus grandes.

- = il y a beaucoup plus de mères qui ont souffert de complications en fin de grossesse ; elles ont un effet péjoratif sur le développement intellectuel, qu'elles soient associées ou non à un retard de croissance.

Les courbes cumulatives comparées des quotients intellectuels sont ensuite établies pour prématurés vrais et retards de croissance intra-utérins, par rapport aux enfants témoins (de + de 2.500 g) en fonction des différentes classes sociales :

- = Dans la classe moyenne et supérieure, les enfants avec retard de croissance intra-utérin présentent un avantage net par rapport aux prématurés vrais, qu'ils pèsent 2.000 g ou moins à la naissance ou 2.001 g à 2.500 g.

Dans ce dernier cas, l'avantage est toujours aussi net et les dys-matures ont des performances peu différentes de celles des témoins.

- = La situation est très différente dans les classes sociales pauvres : dans ce cas, qu'ils pèsent 2.000 g ou moins, ou 2.001 g à 2.500 g, les hypotrophiques accusent de moins bonnes performances que les prématurés vrais.

Pensant enfin que la comparaison des enfants avec retard de croissance intra-utérin avec les prématurés (c'est-à-dire à poids de naissance égal) n'est pas suffisante, l'auteur compare des enfants de même âge gestationnel et de poids de naissance différents, toujours selon le niveau social. Les résultats sont les suivants :

Q.I. moyen à l'âge de 10 à 12 ans des enfants nés à terme ou prématurés, selon leur taux de croissance intra-utérin et leur classe sociale

CLASSE SOCIALE	PERCENTILE DE CROISSANCE INTRA-UTERINE		
		≤ 10	>25
<u>Classe sociale aisée et supérieure</u>		Dysm. à terme	NN à terme norm.
Age gestationnel	Nb de cas	21	44
38-41 semaines	P.N. (g)	2.248	3.518
	A.G. (s)	39,0	39,7
	QI moyen	110,9	110,6
		Dysm. prématurés	Prémat. vrais
30-37 semaines	Nb de cas	16	16
	P.N.	1.624	1.953
	A.G.	35,0	32,4
	QI moyen	96,6	96,6

CLASSE SOCIALE	PERCENTILE DE CROISSANCE INTRA-UTERINE		
	≤ 10		> 25
Classe sociale moyenne et pauvre		Dysm. à terme	NN à terme norm.
Age gestationnel	Nb de cas	46	30
38-41 semaines	P.N. (g)	2.245	3.430
	A.G. (s)	39,1	39,8
	QI moyen	<u>93,4</u>	<u>102,1</u>
		Dysm. prémât.	Prémât. vrais
30-37 semaines	Nb de cas	17	26
	P.N.	1.538	1.928
	A.G.	35,3	33,1
	QI moyen	<u>88,5</u>	<u>95,8</u>

Ainsi, parmi les enfants nés à terme ou prématurément, dans la classe aisée ou supérieure, il n'y a aucune différence de quotient intellectuel, que la croissance in utero ait été normale ou retardée.

Par contre, il y a une différence nette entre enfants de croissance normale et retardée lorsqu'ils sont issus de classes sociales moyennes ou pauvres.

Ces résultats suggèrent que le désavantage des enfants avec retard de croissance intra-utérin peut être lié en partie à l'environnement post-natal : effet des conditions sociales défavorables (c'est aussi dans ces classes sociales que les mères ont généralement une taille plus petite).

Si l'intelligence des enfants hypotrophiques peut être affectée, la fréquence des handicaps moteurs et sensoriels est moindre chez eux que chez les prémât rés vrais, si l'on exclut les retards de croissance intra-utérins avec anomalies congénitales (comparaison faite chez des enfants pesant 2.000 g ou moins).

- Enfin, en 1971, DRILLIEN (89) compare le pronostic des enfants de très petits poids de naissance, à propos de 90 enfants pesant 1.500 g ou moins, dont 34 % sont des prématurés avec retard de croissance intra-utérin. Parmi ces derniers, 39 % seulement sont considérés comme entièrement normaux au dernier examen, contre 62 % de prématurés vrais. Ce mauvais pronostic doit être tempéré par le fait que les handicaps des dysmatures prématurés sont moins graves, consistant surtout en un degré modéré de retard mental et en de minimes anomalies neurologiques.
- WIENER et coll. dans une première étude (265) ne font qu'envisager le devenir psychologique à l'âge de 6 à 7 ans d'un groupe de 396 enfants de faible poids de naissance, comprenant prématurés vrais et retards de croissance intra-utérins.

Ils montrent que, par rapport à des nouveau-nés à terme, ils conservent un handicap dans plusieurs fonctions intellectuelles.

Ce même groupe d'enfants est revu à l'âge de 8 à 10 ans (266) pour voir si l'y a un rattrapage ("catch up") ; là encore, les dysmatures sont confondus avec les prématurés vrais.

Les conclusions des auteurs sont néanmoins intéressantes, car d'une part ils ne constatent aucune amélioration et d'autre part ils ne trouvent aucune corrélation statistique entre faible poids de naissance, classe sociale et race.

Enfin, en 1970, WIENER (267) reprend le même groupe d'enfants nés en 1952 (donc déjà étudiés longitudinalement), mais en séparant cette fois dysmatures (poids de naissance à 2 DS au-dessous de la normale de GRUENWALD) et prématurés vrais.

Ces enfants ont tous de 8 à 10 ans et ont subi plusieurs séries de tests (W.I.S.C., BENDER GESTALT Test et WIDE RANGE ACHIEVMENT Test). Les enfants dont le Q.I. est inférieur à 60 et ceux présentant des handicaps moteurs et sensoriels ont été éliminés.

Le quotient intellectuel moyen des prématurés et des retards de croissance intra-utérins est identique ; les performances s'améliorent avec l'augmentation du poids de naissance dans les deux groupes :

POIDS DE NAISSANCE	PREMATURÉS		DYSMATURES
<u>< 1500 g</u>			
A.G.	30	30-35	35
Q.I. moyen	88,8	83,0	83,8
Nb de cas	13	22	11
<u>1500-1999 g</u>			
A.G.	32	32-36	36
Q.I. moyen	87,4	89,7	85,1
Nb de cas	11	42	16
<u>2000-2500 g</u>			
A.G.	35	35-39	39
Q.I. moyen	90,0	91,3	91,8
Nb de cas	62	154	86
<u>TOTAL <2501 g</u>			
Q.I. moyen	89,4	92,2	90,0
Nb de cas	86	218	113

Par contre, les quotients intellectuels observés sont tous significativement inférieurs à ceux des enfants à terme normaux (95,9 pour 405 enfants).

- Mac DONALD (79) présente en 1965 un travail important intéressant les enfants de très petit poids de naissance (moins de 1.800 g) nés entre le 1.10.1951 et le 31.05.53.

L'étude porte sur 1.128 enfants divisés en 794 naissances "uniques", 319 jumeaux et 15 triplés. L'ampleur de cette analyse rend difficile son résumé et nous ne relaterons que les points principaux.

Parmi le groupe des 794 enfants "uniques", 753 ont un âge gestationnel connu, ce qui permet un classement en sous-groupes selon la valeur de la

croissance intra-utérine appréciée sur les courbes de Mc KEOWN et GIBSON (1951) :

- Croissance normale : poids de naissance au-dessus de la moyenne ou moins d'une déviation standard au-dessous. Il s'agit des prématurés vrais représentant 45,5 % du total de l'échantillon, soit 343 enfants.
- Croissance dite "intermédiaire" : poids de naissance compris entre -1 et -2 DS ; 24 % de l'échantillon, soit 181 enfants.
- Retards de croissance intra-utérins : poids de naissance de 2 DS ou plus au-dessous de la normale ; 30,4 % de l'échantillon, soit 229 enfants.

L'auteur pense que l'importance de ce sous-groupe est minimisée car seuls sont pris en considération les enfants ayant vécu plus de 6 mois après la naissance.

L'essentiel du travail porte sur l'appréciation de l'intelligence (tests de Terman-Merrill) et des handicaps moteurs et sensoriels à un âge moyen de 7 ou 8 ans (extrêmes 6 et 9 ans).

- Le quotient intellectuel moyen est d'abord apprécié selon la classe sociale d'origine et l'histoire prénatale, parmi les enfants ne présentant aucun handicap moteur ou sensoriel et à l'exclusion des Q.I. inférieurs à 50. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-après :

Q.I. moyen des enfants sans "cerebral palsy", cécité, surdité, ou Q.I. inférieur à 50 en relation avec la classe sociale et l'histoire prénatale

HISTOIRE PRENATALE	CLASSE SOCIALE	QUOTIENT INTELLECTUEL MOYEN	
		Normal ou int.	S.F.D.
Toxémie	I ou II	114,2	110,2
	III	104,2	105,5
	IV ou V	97,8	94,3
Hémorragies	I ou II	105,9	--
	III	103,1	107,1
	IV ou V	99,0	95,0
Aucune	I ou II	115,6	106,6
	III	102,5	97,4
	IV ou V	97,2	98,6
TOTAL	I ou II	112,8	109,7
	III	103,0	101,5
	IV ou V	97,6	96,8

Ces résultats montrent qu'à l'intérieur de chaque classe sociale, les enfants avec retard de croissance intra-utérin ont un quotient intellectuel légèrement plus faible que les prématurés vrais.

La distribution est aussi intéressante : la proportion d'enfants avec un score de 50 à 69 est de 1,6 % pour l'ensemble des naissances "uniques" ;

mais il est remarquable que le sous-groupe des enfants dysmatures a une incidence deux fois plus importante de score inférieur à 69 que l'ensemble des deux autres groupes de croissance foetale.

Si l'on ajoute les enfants dont le quotient intellectuel est inférieur à 50 (mais en excluant les cas de trisomie 21) : 6,8 % des retards de croissance intra-utérins ont un Q.I. inférieur à 70, contre 1,8 % et 1,7 % dans les groupes avec croissance normale et intermédiaire.

Ainsi, les enfants présentant des quotients intellectuels vraiment bas tendent à être surtout des retards de croissance intra-utérins "probablement parce qu'il y a une origine commune à leur faible croissance intra-utérine et à leur retard de développement mental".

- La fréquence des convulsions constatées à l'âge de 7-8 ans est 4 fois plus grande chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin (18 %) que chez les enfants de croissance normale (4,6 %), lorsque l'on considère les enfants issus de grossesses non compliquées.

La différence reste significative (13,1 % contre 5,4 %) quel que soit le type de grossesse considéré (compliquée ou non). Ces résultats sont obtenus, comme pour les précédents, en excluant les cas de déficit sensoriel, moteur ou de Q.I. inférieur à 50.

- Enfin, l'auteur s'intéresse aux déficits moteurs, sensoriels et mentaux constatés avec un recul de 7 à 8 ans dans chacun des sous-groupes de croissance foetale définis.

Les résultats sont les suivants :

	POIDS DE NAISSANCE		
	Normal	Interméd.	S.F.D.
Nombre d'enfants	331	175	220
<u>Handicaps constatés</u>			
"Cerebral palsy" :			
. diplégie spastique	9,7	6,3	2,7
. autres types	1,5	0,6	1,4
Surdité	3,6	1,7	1,4
Fibroplasie	7,6	6,3	1,4
Retard mental 70 (excluant trisomie 21 et cerebral palsy)	1,8	1,7	<u>6 8</u>
Convulsions (excluant "cerebral palsy" et retard mental)	5,4	8,6	<u>13,1</u>

Ainsi, les convulsions, les retards mentaux sévères sont plus fréquents chez les retards de croissance intra-utérins ; la paralysie cérébrale ("cerebral palsy") est plus fréquente chez les prématurés vrais. Ce dernier point avait déjà été mentionné par l'auteur dans un travail de 1963 (78).

- HOCKEY et HAWKS (135) en Australie, entreprennent une analyse rétrospective de la relation possible entre poids de naissance, croissance foetale, maturité et développement mental ultérieur.

Partant d'une population de 1.514 retardés mentaux, ils recherchent le poids de naissance, l'âge gestationnel ; le même travail est réalisé dans 1.000 cas d'une population témoin.

Ils trouvent dans le premier cas (population retardée) un pourcentage nettement supérieur d'enfants de faible poids de naissance (moins de 2.600 g) : 36 % contre 17,3 %. Cette augmentation est liée à un nombre légèrement supérieur de prématurés vrais (définis par les auteurs comme inférieurs à 36 semaines) - 6,3 % contre 2,4 % dans la population générale - mais surtout il y a un pourcentage très élevé d'enfants nés avec retard de croissance intra-utérin : 3,9 % contre 0,3 % dans la population témoin.

Cette étude est très imparfaite, car toutes les causes de retard de croissance intra-utérin sont diversement représentées et il est impossible d'individualiser le rôle particulier de la seule malnutrition foetale ; de plus la pathologie néo-natale et ses conséquences mentales possibles ne sont pas connues.

- NELIGAN (184), dans les résultats préliminaires de l'enquête de Newcastle déjà citée pour la croissance somatique, présente le développement mental de chacun des groupes sous forme de la moyenne obtenue (Q.I. moyen) au GOODENOUGH DRAW-A MAN Test, considéré comme peu sensible pour ce genre d'analyse :

(AGE = 5 ANS)	PREMATURÉS	ENFANTS A TERME	POST-MATURES
Croissance normale	109,4 (24) *	113,2 (62)	110,7 (19)
Retard de croissance intra-utérin : moyen	103,4 (24)	112,6 (70)	109,6 (19)
sévère		106,5 (11)	

* (chiffres entre parenthèses = nombre d'enfants testés)

L'auteur ne dit pas si les différences sont significatives, se contentant de souligner qu'il s'agit obligatoirement de différences minima en raison du peu de sensibilité du test.

L'effet éventuel du milieu social n'est pas envisagé, mais la population de Newcastle est particulièrement homogène et les différences ne semblent pas expliquées par des variations dans la distribution des classes sociales.

- BABSON et KANGAS (7), dont nous avons déjà exposé les travaux sur le pronostic somatique, ont cependant axé l'essentiel de leur étude sur le niveau d'intelligence à l'âge pré-scolaire des enfants avec retard de croissance intra-utérin, nés à terme (les enfants ayant présenté une maladie foetale ou étant atteints d'anomalies congénitales ont été exclus).

Au total, 43 enfants pesant entre 2.000 g et 2.700 g à la naissance, pour un âge de 38 semaines ou plus, ont été soumis au test de STANFORD BINET à l'âge de 4 ans +/- 3 mois, avec les résultats suivants :

	MALNUTRIS IN UTERO à terme	TEMOINS NORMAUX à terme
Q.I. moyen	95,4 ± 13,8	98,6 ± 13,2
Nb d'enfants avec :		
Q.I. = > 105	13	12
Q.I. = 90-105	14	17
Q.I. = 75-90	13	13
Q.I. = ≤ 75	3	1

Ainsi, il n'y a aucune différence significative entre les quotients intellectuels de ces deux groupes, que l'on considère le quotient intellectuel ou la distribution générale ; et ceci malgré la différence éducationnelle constatée chez les mères (12 mères d'enfants malnutris ont accompli 12 années scolaires contre 23 mères du groupe témoin). 8 malnutris ne sont pas revenus pour examen, mais les Q.I. pratiqués à distance sont comparables au Q.I. moyen du groupe étudié.

Il faut bien faire remarquer que ces constatations favorables concernent des enfants à terme ayant souffert d'une malnutrition modérée ; d'autre part, le recul est incomplet et le comportement n'a pu être étudié de façon détaillée.

Les auteurs insistent sur notre peu de connaissances du développement mental définitif des enfants malnutris in utero, qu'ils rapportent au nombre trop restreint d'études critiques prospectives.

- PARMELEE et SCHULTE (198) essaient d'établir la maturité neurologique de trois groupes d'enfants au moyen de la mesure de la vitesse de conduction nerveuse, et de voir si elle constituait un facteur significatif du développement mental évalué par Test de GESELL à l'âge de 9 mois à 1 an.

Les 3 groupes sont les suivants : 26 prématurés vrais, 25 enfants normaux à terme, et 20 hypotrophiques à terme (âge gestationnel de + de 37 semaines et poids de naissance inférieur au 10^e percentile).

Ces deux derniers groupes ont la même vitesse de conduction nerveuse, celle des prématurés est plus faible. Les résultats au Test de GESELL sont les suivants :

```
Prématurés vrais      : QD = 88 (âge légal)
                        QD corrigé des semaines de prématuration
                        = 99 (âge réel)
```

Nouveau-nés à terme normaux : QD = 99

Hypotrophiques à terme : QD = 96

Ainsi , les performances obtenues dépendent du temps écoulé depuis la conception, plutôt que du temps écoulé depuis la naissance.
Le Q.D. doit être donné pour l'âge corrigé et non pour l'âge légal.

- les hypotrophiques à terme ont des tests normaux ; pour les auteurs, cela confirmerait que le cerveau a été l'organe "épargné" au cours de la malnutrition in utero, et que la maturation s'effectue normalement pour peu que l'environnement soit favorable (c'est-à-dire stimulant).

Notons cependant l'impossibilité qu'a cette étude à apporter un argument pour ou contre le bon pronostic mental à long terme de la malnutrition, en raison du peu de recul et du faible échantillon.

- EAVES et coll. (96 ~~1996~~) exposent les résultats d'une enquête longitudinale intéressant 92 prématurés vrais, 85 retards de croissance intra-utérins subdivisés en 45 dysmatures prématurés (âge gestationnel inférieur à 37 semaines) et 43 dysmatures à terme.

La majorité a pu bénéficier d'évaluation de quotient intellectuel à différents âges, de 3 mois à 78 mois ; cependant, à 6 ans, l'échantillon se réduit à 34 prématurés et 37 dysmatures.

- Les quotients intellectuels moyens à différents âges sont d'abord comparés globalement, c'est-à-dire des 95 prématurés vis-à-vis des 85 dysmatures.

Les auteurs ne trouvent alors aucune différence significative ; cependant, les dysmatures ont tendance à avoir des scores plus élevés au cours de la première année (à 3 mois, 6 mois, 12 mois) alors qu'à l'âge de 2 ans 1/2 ce sont les prématurés qui ont des scores légèrement plus hauts.

- Des comparaisons entre prématurés et dysmatures sont ensuite faites en tenant compte des groupes de poids.

Dans plusieurs de ces groupes, les dysmatures obtiennent des scores significativement meilleurs que les prématurés, jusqu'à l'âge de 12 mois. Après l'âge de 2 ans 1/2, les prématurés ont des scores plus élevés mais la différence n'est significative que dans les groupes de poids 2.001 g à 2.041 g, et inférieurs à 1.500 g.

Dans l'ensemble, les Q.I. des groupes de poids les plus gros sont plus élevés que ceux des poids les plus faibles, qu'il s'agisse de prématurés ou de dysmatures, mais cette différence s'atténue progressivement avec l'âge.



- Les deux catégories de dysmatures - prématurés et à terme - sont comparées : les dysmatures à terme ont des Q.I. significativement meilleurs à 3 et 6 mois seulement ; au-delà, la différence s'estompe pour s'inverser à partir de 4 ans, où le dysmature prématuré prend un avantage plus net.

Il n'y a pourtant pas de différence de distribution des classes sociales entre dysmatures à terme et prématurés.

- Les quotients intellectuels de 72 dysmatures sont analysés, classe sociale par classe sociale, de 3 à 48 mois.

Si, au début et jusqu'à 12-18 mois, les différences sont minimes, elles deviennent ensuite particulièrement frappantes : à 4 ans, les performances intellectuelles sont bien meilleures pour la classe sociale la plus élevée (différence de 13 à 17 points avec la classe la plus défavorisée).

Ainsi, le poids de naissance intervient comme facteur déterminant le niveau de développement mental dans toutes les premières années, le niveau socio-économique devenant ensuite le facteur essentiel.

Pour les auteurs, la qualité de la croissance foetale intervient moins : certes, entre 2 ans 1/2 et 6 ans 1/2, les dysmatures ont généralement un quotient intellectuel légèrement inférieur à celui des prématurés vrais, mais cette différence n'est pas significative (à 6 ans 1/2 le Q.I. des prématurés est de 96-97, alors que celui des dysmatures est de 92).

- DUNN et coll. (95) ont apporté un prolongement à l'étude précédente :

- Les E.E.G. sont étudiées à l'âge de 6 ans 1/2 chez 103 prématurés et 80 dysmatures : le pourcentage de tracés anormaux ou limites est trouvé significativement plus élevé chez les dysmatures.
- Les performances scolaires à 8 ans sont analysées chez 72 prématurés et 59 dysmatures : il y a significativement moins de dysmatures que de prématurés retrouvés dans la classe de niveau attendu pour leur âge chronologique (c'est-à-dire dans une classe de niveau normal).

Cette différence ne s'explique que par un quotient intellectuel plus faible et des anomalies neurologiques plus fréquentes chez les dysmatures ; la répartition des poids de naissance et des niveaux sociaux étant comparables dans les deux groupes.

- BEARGIE et coll. (18) ont apprécié le développement mental des 17 enfants dysmatures ayant conservé un retard de croissance à l'âge où ils ont été revus (14 à 53 mois), au moyen de 4 séries de tests : 5 d'entre eux ne peuvent effectuer les performances en accord avec leur âge chronologique dans 2 ou plus des tests demandés. Parmi les 28 ayant récupéré une croissance normale, 4 seulement sont dans le même cas, c'est-à-dire présentent un déficit mental.
- LUBCHENCO (162) s'est efforcée de préciser le pronostic psycho-moteur des enfants de faible poids de naissance, recherchant si les prématurés

vrais souffrent d'un type et d'une incidence différents de handicaps que les enfants de même poids avec retard de croissance foetale.

Parmi les enfants nés au Centre Médical du Colorado entre le 7.01.62 et le 7.01.65, et revus à l'âge de 4 ans, la fréquence des handicaps est comparée chez prématurés et dysmatures à terme. Ces derniers ont un pourcentage supérieur de handicaps, à poids de naissance comparable.

Ce pourcentage, à l'intérieur du groupe des dysmatures, varie selon le poids de naissance, passant de 50 % à 35 % avec la limite de 2.000 g. (Ces pourcentages très élevés sont liés au fait que toute anomalie, même minime, est retenue comme handicap).

La nature des handicaps des prématurés est la suivante : diplégie spastique, retard mental et dysfonction cérébrale minime ; chez les dysmatures, la pathologie la plus fréquente est l'existence de petits troubles neurologiques et d'anomalies à l'E.E.G. ; parallèlement, leur croissance somatique est souvent perturbée puisqu'un tiers présente un retard de poids, taille et périmètre crânien.

L'auteur pense que les soins néo-nataux intensifs actuellement utilisés doivent améliorer le pronostic lointain de ces enfants.

- BLAIM et coll. (32 bis) ont pu établir à l'âge scolaire le quotient intellectuel moyen de 50 prématurés et 50 hypotrophiques à terme (âge gestationnel supérieur à 36 semaines).

Les auteurs trouvent un Q.I. supérieur chez ces derniers : 104 contre 96 ; il n'est pas précisé si la différence est significative.

Malgré ces quotients intellectuels normaux, des troubles du comportement sont rencontrés dans les deux groupes : les perturbations particulièrement caractéristiques des dysmatures à terme sont les troubles du sommeil et de l'alimentation.

La raison de ces troubles du comportement réside pour les auteurs dans l'existence d'un "minimal cerebral damage".

- COLLINS et TURNER (65) ont réalisé en Australie une étude rétrospective du même type que celle de HOCKEY et HAWKS : 1.345 malades retardés mentaux voient leurs antécédents analysés : 14,4 % ont eu une croissance foetale anormalement retardée (ce sont des "small for dates"), soit 194 sujets dont 29 seulement sont dysmatures prématurés.

Le taux de prématurité seule n'est que légèrement supérieur à celui trouvé dans la population générale normale (5,9 % contre 5 %).

Les sujets avec retard de croissance intra-utérin sont subdivisés en trois catégories : ceux ayant souffert d'une infection virale anténatale (15), ceux présentant des anomalies congénitales (57) et ceux sans aucune pathologie, pouvant répondre au syndrome d'insuffisance placentaire (122), représentant les 2/3 du groupe des dysmatures et 10 % de la population retardée.

Les antécédents gravidiques sont recherchés pour ces 122 malnutris : les complications obstétricales sont accrues par rapport au groupe témoin, représentées par la toxémie gravidique sévère, l'âge maternel élevé, le faible niveau social, la fréquence de grossesses multiples. Des convulsions néo-natales avaient été notées dans 18 % des cas ; dans 40 %,des symptômes anormaux avaient été mentionnés en période néo-natale.

Au total, l'incidence du retard de croissance intra-utérin dans une population d'arriérés mentaux, est 3 fois supérieure à celle de la population générale ; cette condition paraît plus péjorative que la prématurité simple.

L'étiologie du retard mental dans le groupe des malnutris résultant d'une insuffisance placentaire seule, pourrait être la conséquence, soit d'une nutrition trop réduite pendant la période de croissance cérébrale maxima, soit des effets nocifs d'une hypoglycémie néo-natale.

- SCHRODER et BRANDT (229), à partir du même échantillon déjà cité pour la croissance somatique - BRANDT (36) - ont réalisé parallèlement l'étude longitudinale du développement mental et moteur au cours des 18 premiers mois de vie (enquête menée à BONN en 1967) : 54 nouveau-nés à terme, 41 prématurés vrais et 13 dysmatures prématurés.

Des tests psychologiques ont été répétés tous les mois pendant la première année, puis tous les 3 mois (ENGLISH GRIFFITHS MENTAL SCALE) ; les quotients de développement ont été calculés 2 fois pour les prématurés, d'abord en fonction de l'âge chronologique (comme s'il s'agissait d'enfants nés à terme), puis en décomptant les semaines de prématuration de l'âge chronologique (= âge corrigé).

Si l'on ne tient compte que de l'âge corrigé, seul valable pour ce type de comparaison :

- . prématurés vrais et enfants à terme ont des Q.D. qui se superposent ;
- . par contre, les dysmatures prématurés ont des quotients de développement évoluant nettement au-dessous ; leur Q.D. tend même à s'éloigner progressivement de celui des deux autres groupes.

Q.D. à 3 mois et 18 mois pour les trois groupes étudiés

	3 MOIS	18 MOIS
Prématurés	105	116 ± 5
A terme	105	115 ± 5
Dysmatures prématurés	105	95 ± 6

Les échantillons proviennent d'une couche sociale assez privilégiée de BONN, l'homogénéité rendant plus significatives les différences

constatées. Ces différences confirment la nécessité absolue de séparer prématurés vrais et retards de croissance intra-utérins.

- KEITH BROWN [144] s'est attaché à la recherche des séquelles psychomotrices mineures des enfants de faible poids de naissance (troubles du comportement, difficultés scolaires ...) qui nécessitent souvent un recul important pour se dévoiler.

L'auteur décrit un syndrome dystonique propre à ces enfants, consistant en un tonus exagéré des muscles extenseurs.

Il constate que ce syndrome est deux fois plus fréquent chez ceux dont le poids de naissance est inférieur au 10e percentile (18 % contre 9 %).

- SATGE et coll. (226) ont pu évaluer le développement psycho-moteur de 28 retards de croissance intra-utérins âgés de 3 ans 2 mois à 6 ans 5 mois : 17 dysmatures à terme et 12 dysmatures prématurés.

Deux tests ont été appliqués : Terman-Merrill et Brunet-Lezine :

- . Le Q.I. de l'ensemble de ces dysmatures est bon, car 89 % ont un score supérieur ou égal à 100 au Terman.
- . Il y a cependant un décalage entre les résultats des deux tests, les performances sont meilleures avec le Terman suggérant que ces enfants ont un meilleur développement intellectuel que psychomoteur.
- . Les résultats à chaque test sont comparés pour dysmatures prématurés et à terme : les premiers ont des résultats significativement meilleurs.

Les mêmes auteurs ont repris le groupe d'enfants de moins de 1.500 g à la naissance, nés entre 1953 et 1961, et dont les premiers résultats avaient été publiés par Rossiier et coll. (182) : 67 dysmatures ont pu subir un test de Terman-Merrill à l'âge de 8 à 11 ans, et ils sont comparés à 47 prématurés vrais :

QUOTIENT INTELLECTUEL	PREMATURÉS	DYSMATURES
96	53,2 %	51 %
76-95	30,6 %	38,3 %
75	16,1 %	10,6 %

La distribution des quotients intellectuels est pratiquement superposable.

Par contre, les résultats scolaires appréciés chez 30 prématurés et 16 dysmatures ne sont pas comparables :

NIVEAU SCOLAIRE	PREMATURÉS	DYSMATURES
Normal ou avancé	53,3 %	31,2 %
Retard de 1 an	36,7 %	43,7 %
Retard de 2 ans (ou classe de perfectionnement	10 %	25 %

Les dysmatures ont donc de moins bons résultats, et les auteurs suggèrent que, puisque les quotients intellectuels sont identiques, il doit s'agir d'une incidence accrue de troubles du comportement pénalisant les dysmatures.

B - NAISSANCES MULTIPLES

Cette condition constitue un cas particulier, justifiant son étude séparée, de malnutrition intra-utérine, dont on a pu situer exactement le début au cours de la croissance foetale.

Le résultat peut être :

- La naissance de deux jumeaux dont la croissance a été également ralentie et dont les poids de naissance se situent au-dessous du 10^e percentile des courbes établies pour les grossesses gemellaires par NAEYE (178).
- La naissance d'un jumeau normal et d'un autre présentant un retard de croissance intra-utérin manifeste.

Cette discordance entre le poids de deux jumeaux est connue depuis longtemps, mais l'intérêt apporté au devenir éloigné de ces couples discordants est plus récent et a fait créer une entité "le nanisme des jumeaux" (215).

Nous n'envisagerons pas séparément devenir somatique et intellectuel.

- DRILLIEN, en 1961 (83) compare les jumeaux de poids de naissance discordants (elle estime à 37 % le nombre des jumeaux dans cette situation) : elle étudie 7 paires de jumeaux dont la différence pondérale va de 100 g à 900 g. A l'âge de 6 ans 1/2, 5 des jumeaux dont le poids est le plus faible, présentent une intelligence inférieure à celle de leur frère ou sœur.

En 1964, (84 c,d) DRILLIEN compare 11 paires de jumeaux dont les poids diffèrent de 113 g à 1.020 g pour les extrêmes : 7 fois le jumeau de plus petit poids a des performances inférieures à celles de l'autre pour les tests utilisés, identiques 3 fois et supérieurs 1 fois.

Par exemple, des jumeaux ont une différence de 1.020 g à la naissance : le plus petit a un Q.I. de 80, le plus gros de 107.

Cette étude longitudinale (84), publiée en 1964, concernant le devenir des prématurés nés en 1953-1955, a été ensuite suivie jusqu'en 1970 (87-88) :

- . 19 paires de jumeaux monozygotes ont été suivis jusqu'à l'âge de 10-12 ans. Chez 1/4 d'entre eux, il y a une différence de poids de naissance supérieure à 10 % : pour 11 paires de sexe féminin, il n'y a qu'une petite différence de quotient intellectuel, au désavantage de l'enfant le plus léger ; pour 8 paires de sexe masculin, l'enfant le plus petit a un score intellectuel nettement plus bas.
 - . 58 paires de jumeaux dizygotes ont été également suivis, dont 1/4 avaient une différence pondérale de 25 % : l'étude des performances intellectuelles montre un désavantage évident pour le jumeau le plus petit.
- BABSON et coll. (6) rapportent en 1964 une étude détaillée de la croissance et du développement mental des jumeaux discordants à la naissance. L'intérêt de ces couples de jumeaux de poids discordants réside dans le fait que :
- . Les conditions d'environnement psychologique et de nutrition post-natale sont très voisines,
 - . Le rôle des facteurs génétiques susceptibles de jouer sur la croissance foetale est diminué ; et même, les jumeaux vrais, monozygotiques, ont une garniture génétique identique.

Les auteurs recherchent, parmi 40.000 naissances de 1950 à 1953, les jumeaux pesant moins de 2.000 g et différant à l'intérieur d'une même paire d'au moins 25 % quant à leur poids : au total, 16 paires sont utilisables pour l'étude, dont 9 monozygotiques, et ont été revues à l'âge de 4 ans 5 mois jusqu'à 10 ans 11 mois (moyenne de 8 ans 1/2).

La différence pondérale moyenne était de 860 g entre deux jumeaux d'une même paire ; les jumeaux malnutris avaient perdu 6,6 % de leur poids de naissance, contre 9,2 % pour le groupe normal. L'âge gestationnel de ces paires de jumeaux varie de 32 à 41 semaines.

Lorsqu'ils ont été revus, les différences suivantes ont été constatées :

. Physiques :

l'étude des paramètres de croissance (poids, taille et périmètre crânien) montre une différence significative en faveur du jumeau le plus lourd à la naissance ;

. Intellectuelles (Tests de STANFORD-BINET et PEABODY I.Q.)

les jumeaux non malnutris ont un avantage de plus de 6 points (Q.I. moyen) par rapport à leurs co-jumeaux de poids normal. La différence est statistiquement significative pour les 2 types de tests utilisés. Au STANFORD-BINET, le quotient intellectuel des malnutris est de 96,25 contre 103,00 pour les normaux.

Il existe aussi une différence significative dans l'étude du langage, au détriment des malnutris. Les 9 paires de jumeaux monozygotes sont

envisagées à part et la différence est toujours hautement significative entre jumeau normal et malnutri. L'ordre de naissance ne joue aucun rôle.

Pour BABSON, ces résultats renforcent l'idée qu'il y a une relation péjorative entre développement intellectuel et retard de croissance intra-utérin.

Il avait été suggéré que la malnutrition foetale pouvait avoir une composante génétique, mais le désavantage intellectuel et physique des enfants malnutris est aussi évident lorsque seules les paires monozygotiques sont envisagées.

- CHURCHILL (61) s'est également attaché à l'analyse de la relation entre intelligence et poids de naissance chez les jumeaux.

Pour montrer le rôle de la malnutrition intra-utérine dans l'étiologie du retard mental à un âge ultérieur, il faut démontrer que le quotient intellectuel peut varier avec le poids de naissance, indépendamment de l'âge gestationnel : les jumeaux offrent l'avantage de pouvoir vérifier cette démonstration.

Les facteurs génétiques étant identiques pour une paire monozygote, la différence de poids de naissance ne peut s'expliquer que par une nutrition inégale de chacun d'eux : il a été démontré que la circulation placentaire n'était pas distribuée également à chacun des jumeaux vrais.

L'étude menée est rétrospective et concerne 116 paires de jumeaux nés entre 1960 et 1963 (Détroit) : 50 seulement sont utilisables, leurs antécédents obstétricaux et néo-nataux sont parfaitement connus et ils n'ont pas d'anomalies neurologiques autres que le retard de croissance intra-utérin.

Le caractère monozygotique repose sur l'examen des ressemblances (12 caractéristiques physiques comparées). Le quotient intellectuel est établi par la "WECHSLER INTELLIGENCE SCALE FOR CHILDREN (WISC) le même jour pour chaque jumeau d'une paire et par le même psychologue. Aucun d'entre eux ne présente d'anomalies congénitales : la pathologie néo-natale ne peut pas influencer la relation poids de naissance/quotient intellectuel.

Les résultats sont démonstratifs :

- . Le quotient intellectuel moyen des jumeaux les plus lourds à la naissance est de 81,9 ; celui des plus légers n'est que de 78,6. La différence est significative.
- . Le quotient intellectuel des jumeaux "monochorioniques" est comparé : là encore, le plus lourd a un Q.I. plus élevé que son co-jumeau. La différence est significative, sauf pour le Q.I. verbal.
- . Si l'on considère les jumeaux cliniquement identiques, 22 paires sont comparées (dont les 13 avec chorion unique) : là encore, le jumeau le plus lourd a un meilleur Q.I. ; la différence est significative, sauf pour le Q.I. verbal.
- . La taille à la naissance est considérée comme un meilleur paramètre de croissance : elle a pu être retrouvée chez 13 paires de jumeaux

identiques. Les jumeaux les plus longs ont un quotient intellectuel de 91,9 ; les plus courts un Q.I. de 87,4, et la différence est significative, sauf pour le quotient intellectuel verbal, confirmant les résultats obtenus à partir de la différence pondérale.

- . Il y a 28 paires de "jumeaux fraternels" également subdivisés en sexe identique et opposé. Si l'on considère le groupe total, aucune différence significative de Q.I. n'est trouvée entre jumeau "lourd" et "léger" (79,3 contre 76,8).

Ainsi, ce travail confirme qu'à l'intérieur d'une même paire, le jumeau le plus petit (malnutri) a le quotient intellectuel le plus bas : la relation entre poids de naissance et quotient intellectuel est bien démontrée.

Les auteurs ont, de plus, repris l'étude de ALLEN et KALLMANN (1962) à New-York, portant sur une population de jumeaux de Q.I. plus bas et avec déficits neurologiques plus sévères : 75 paires répondent au critère de discordance pondérale ; 54 sont des jumeaux fraternels : le quotient intellectuel moyen des plus lourds est de 67,1 et celui des plus légers de 47 ; 21 paires sont monozygotiques et les plus lourds ont un Q.I. de 50,7 contre 31,8 pour les plus légers. Ces différences sont significatives.

- KAELEBER et PUGH (142) recherchent l'influence des relations intra-utérines sur l'intelligence des jumeaux à partir de 1.423 grossesses gémellaires recueillies à Boston du 1.01.52 au 31.12.60, permettant d'avoir un recul de 6 à 16 ans au moment des tests psychologiques.

Ont pu être incluses dans le travail 374 paires avec poids de naissance discordant et 10 paires avec poids égal ; 747 paires de poids discordant n'ont pu être utilisées et 27 de poids égal.

Aucune différence entre le groupe inclu et exclu de l'étude n'a été retrouvée pour les caractéristiques suivantes : âge maternel, parité, répartition des sexes, poids de naissance du plus lourd et du plus léger, et différence pondérale moyenne entre co-jumeaux (= 316,1 g).

Les 374 paires retenues sont subdivisées en deux groupes : les enfants dont la différence pondérale est inférieure à 300 g et ceux où elle est supérieure. Plusieurs tests psychologiques ont été utilisés, individuels ou collectifs.

- . Dans le groupe total des 374, le Q.I. des plus lourds est de 106,40 (moyenne aux différents tests) contre 105,13 pour les plus légers.
- . La différence la plus significative (2,23 points) est trouvée chez les paires de même sexe et de poids différent de 300 g ou plus.
- . Il n'y a pas de différence entre les paires dizygotes de même sexe, que la discordance pondérale soit supérieure ou non à 300 g.
- . Par contre, il existe une différence très significative (5,76) pour les paires monozygotiques dont la discordance est supérieure ou égale à 300 g (17 paires sont dans ce cas).

Les auteurs utilisent :

Le travail de CHURCHILL pour étudier les mêmes groupes de jumeaux (même sexe ou non et discordants ou non, de plus de 300 g). Une différence significative de Q.I. est retrouvée en faveur des jumeaux les plus lourds pour les paires de sexe identique, que la discordance pondérale soit supérieure ou non à 300 g.

Le travail de BABSON, qui est modifié dans le même sens : si une différence significative de Q.I. de + 6,75 points est trouvée pour le jumeau le plus lourd, lorsqu'on sépare jumeaux de même sexe et jumeaux de sexe différent, la signification n'est plus retrouvée que pour les paires de même sexe.

Ainsi, pour Kaelber et Pugh, l'association Q.I. plus élevée pour poids de naissance plus lourd n'est valable que pour les jumeaux monozygotes et trouve son explication dans une différence de vascularisation créant des conditions nutritives inégales ; cette différence est surtout nette en cas de paire monozygote monochoriale.

- PETRUSSA (200) a comparé croissance intra-utérine et néo-natale de 14 paires de jumeaux "concordants" et 14 paires "discordantes" pour le poids de naissance, dont la durée de gestation est identique (33 semaines).

Les résultats sont représentés sur le tableau suivant :

		JUMEaux CONCORDANTS	JUMEaux DISCORDANTS
Poids de naissance	I	1.947	2.081
	II	1.907	1.518
Différence %		2,05	27,06
Nb de jours pour récupérer le P.N.	I	18,00	15,85
	II	14,14	13,00
Gain pondéral moyen par jour	I	29,23 ± 5,9	36,28 ± 8,7
	II	29,23 ± 5,9	25,04 ± 6,3

Ainsi, le gain pondéral quotidien néo-natal (calculé sur une période de 20 jours) est beaucoup plus important chez le jumeau de poids le plus lourd : la différence est significative. Il est curieux de noter aussi une différence significative entre le jumeau discordant le plus lourd et les jumeaux de poids concordant, au désavantage de ces derniers.

Quoi qu'il en soit, le jumeau dont la croissance foetale a été insuffisante tend à conserver les mêmes caractéristiques auxologiques pendant la vie post-natale, c'est-à-dire à conserver un retard statural et pondéral. L'auteur souligne l'importance de l'alimentation post-natale la plus adéquate possible chez les jumeaux dystrophiques pour tenter de favoriser leur rattrapage ("catch up growth") ; il suggère de calculer les besoins alimentaires du jumeau malnutri sur le poids de son co-jumeau normal.

Nous venons d'essayer de préciser le pronostic somatique et intellectuel de la malnutrition foetale à travers la littérature publiée jusqu'à ce jour.

Or, si les études sont nombreuses, elles sont souvent contradictoires dans leurs conclusions : retard somatique et mental prolongé pour les uns, récupération totale et rapide (avant 3 ans) pour les autres.

Comment expliquer ces divergences ?

- Manque de recul :

Les études portent, soit sur des populations suivies longtemps mais reconnues seulement a posteriori (étude rétrospective) comme retards de croissance intra-utérins, soit sur des enfants reconnus dysmatures hypotrophiques à la naissance mais suivis seulement pendant 4 à 6 ans.

Les études prospectives concernant des dysmatures par malnutrition, définies comme tels à la naissance, et suivis de façon prolongée, sont encore trop peu nombreuses.

- Manque d'homogénéité et de rigueur dans la sélection :

- . Certains auteurs ont confondu dysmatures "hypoplastiques" et dysmatures par malnutrition placentaire, ce qui conduit à une évaluation plus pessimiste du pronostic.
- . La plupart des travaux sont difficilement comparables car les limites de la dysmaturité sont variables (10e, 5e, 3e percentile ; mais aussi - 2 DS...) et il n'est pas assez tenu compte des degrés de sévérité de la malnutrition.

A ce propos, la taille à la naissance, lorsqu'elle est inférieure au 10e percentile, nous paraît un bon critère de sévérité.

Les résultats seront contradictoires selon qu'il s'agit de malnutrition pour le poids seul, ou pour le poids et la taille, comme nous allons le montrer. L'étude du pronostic de ces deux formes de malnutrition n'a pas été faite, les auteurs s'étant le plus souvent préoccupés de la comparaison entre dysmatures prématurés et dysmatures à terme.

Or, ces comparaisons sont faussées : pour certains, les dysmatures de 37 semaines d'âge gestationnel sont prématurés, pour d'autres ils sont à terme ; et il s'agit justement d'un âge où la dysmaturité est fréquente.

- Manque de précisions sur les circonstances néo-natales, et particulièrement sur l'existence d'hypoglycémie grave ou de souffrance cérébrale, susceptibles d'influencer directement le pronostic mental.
- Il faut aussi souligner la rareté des travaux analysant parfaitement le rôle de l'environnement post-natal : milieu socio-économique, valeur affective de l'entourage. Seule, DRILLIEN insiste sur l'importance majeure des facteurs socio-économiques sur le pronostic du retard de croissance intra-utérin : un Q.I. diminué correspondrait toujours à une classe sociale défavorisée.

- L'étude des jumeaux vrais est particulièrement utile en raison de la similitude des facteurs génétiques et du contexte socio-économique familial : prouver que le jumeau de plus faible poids d'une paire monozygote conserve un retard somatique et mental à 8 ou 10 ans, démontre la réalité d'un retentissement péjoratif d'une malnutrition intra-utérine.

Malgré ces insuffisances, les arguments ne manquent pas, dans la littérature, pour redouter des séquelles somatiques ou psychiques en cas de retard de croissance intra-utérin. La majorité des conclusions faites par les auteurs restent en effet pessimistes.

Il semble toutefois qu'en matière d'intelligence, il faille, non pas redouter un retard mental majeur, mais des perturbations plus discrètes : défaut d'attention, labilité émotionnelle, mauvaise coordination motrice..., susceptibles de retentir sur les performances scolaires.

Ainsi, il nous a paru justifié de mener une enquête lyonnaise, pour tenter d'apporter une contribution à ce débat : nous allons l'exposer maintenant.

=====

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PERSONNELLE

DU PRONOSTIC SOMATIQUE ET INTELLECTUEL

DE 80 DYSMATURES

I - CARACTERISTIQUES DE NOTRE ECHANTILLON

L'étude a été conduite dans le Service de Pathologie Néo-natale du Professeur M. BETHENOD (Hôpital Debrousse).

Avant d'entreprendre l'analyse détaillée de nos constatations, il importe tout d'abord de définir avec précision les caractéristiques du groupe d'enfants que nous avons sélectionné.

A - CRITERES DE SELECTION DE DYSMATURITE

- Notre but n'a pas été la recherche du devenir de l'ensemble des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin, étant donné la disparité des affections pouvant entrer dans ce cadre.

Nous avons délibérément exclu de notre propos l'étiologie appelée "hypoplastique" par SILVERMAN (235) et qui recouvre :

- . les infections virales anté-natales (rubéole congénitale surtout),
- . les étiologies chromosomiques (trisomie 21 en particulier) ou géniques (nanisme chondrodystrophique, nanisme entrant dans un cadre nosologique précis).

Nous ne nous sommes intéressé qu'à l'étiologie la plus commune du retard de croissance intra-utérin, relevant d'une malnutrition foetale telle que nous avons essayé de la définir .

Il est certain que si, pour certaines observations, nous disposons d'arguments valables pour prouver l'existence d'une telle malnutrition, pour d'autres, aux circonstances gravidiques normales, ce mécanisme n'a pu être que supposé, en attendant une méthode simple et infaillible qui permette d'affirmer l'insuffisance placentaire.

Nous avons retenu les grossesses multiples, car il nous semble suffisamment bien établi qu'il s'agit là d'un mécanisme de choix de la malnutrition par insuffisance placentaire relative.

- Nous avons utilisé les courbes de développement intra-utérin de Lula O. LUBCHENCO (Denver, Colorado) : est malnutri tout enfant dont le poids de naissance se situe au-dessous du 10e percentile, quel que soit son âge gestationnel.

Le choix de ce critère n'est pas exempt de critiques car, nous l'avons vu, les courbes de croissance foetale ne sont valables que pour une population donnée, géographiquement et racialement définie.

En l'absence de courbes issues de la région lyonnaise, notre choix ne nous paraît pas entraîner une mauvaise sélection. En effet, les courbes de Denver sont, parmi le nombre imposant de courbes publiées à ce jour, celles qui restent les plus "pessimistes". Ainsi, les courbes françaises parisiennes (154) ont montré que le 10e percentile de LUBCHENCO correspondait au 3e percentile de l'échantillon français, c'est-à-dire à une malnutrition certainement déjà sévère compte tenu de la population nationale. Notre erreur n'a donc pu être que par défaut, certains enfants n'ayant pas été retenus pouvant présenter en réalité une malnutrition modérée, mais certaine.

- N'ont été retenus que les dossiers où l'âge gestationnel a pu être établi d'une façon précise, à partir de la date des dernières règles (âge post-menstruel).

L'âge gestationnel était toujours corroboré par l'aspect clinique (plus ou moins évocateur de malnutrition) et par l'examen neurologique : il s'est agi d'une application non chiffrée de la méthode mixte physique et neurologique, telle qu'elle a été exposée par LUBCHENCO (160) et DUBOWITZ (91).

- Nous avons, par ailleurs, classé nos dysmatures en :

- . dysmatures prématurés = DP
- . dysmatures à terme = DT

La définition retenue pour la prématurité est celle d'un âge gestationnel inférieur ou égal à 37 semaines.

Cette limite est loin d'être universellement adoptée et nombre de publications ne considèrent comme prématurés que les enfants d'âge gestationnel égal ou inférieur à 36 semaines, ce qui introduit une différence considérable dans les comparaisons dysmatures prématurés/dysmatures à terme.

Enfin, pour définir l'âge en semaines, nous avons adopté la terminologie recommandée par l'O.M.S. : 37 semaines étant aussi bien 37 semaines + 0 jour que 37 semaines + 6 jours.

- De plus, au cours de notre travail, il nous est apparu intéressant d'introduire une autre classification ne tenant plus compte uniquement de l'âge gestationnel, mais considérant la taille à la naissance : suivant que cette taille est inférieure ou non au 10^e percentile de LUBCHENCO, on distingue alors :

- . les dysmatures pour le poids seulement = DW ^x
- . les dysmatures pour le poids et la taille = DH

Cette distinction recouvre d'ailleurs une notion morphologique clinique qui sépare bien le "foetus araignée" dysharmonieux, grand et maigre, du retard de croissance harmonieux dont les proportions somatiques rappellent celles d'un prématuré d'âge gestationnel nettement inférieur.

Nous n'avons trouvé aucune étude de la littérature envisageant le pronostic à long terme (somatique et intellectuel) du dysmature, en fonction de cette distinction. Nombreux sont ceux qui, à la suite de WIGGLESWORTH (269-270) ont voulu voir dans une telle distinction le partage entre le groupe malnutri, dont seul le poids serait touché, et le groupe hypoplastique où poids et taille sont également atteints.

Notre étude prouve qu'une telle assimilation est erronée : les malnutris peuvent se présenter sous l'un et l'autre aspect.

^x Les lettres W (weight) et H (height) ont été choisies pour éviter les confusions avec les lettres P (qui signifierait à la fois "prématuré" et "poids") et T (utilisée alors à la fois pour "à terme" et pour "taille").

Or, la taille en matière de croissance, étant le paramètre essentiel, il faut admettre que lorsqu'elle est touchée, il s'est agi d'une malnutrition très sévère. D'ailleurs, ces enfants ont pour la plupart un périmètre crânien nettement inférieur à la normale.

Nous sommes persuadé que la distinction de GRUENWALD (120-127) en détresse foetale subaiguë et détresse foetale chronique a pour aboutissant, dans le premier cas un malnutri pour le poids seul, dans le second un malnutri pour le poids et la taille.

Il est donc probable que ceux dont la taille est diminuée à la naissance, ont souffert d'une malnutrition de plus longue durée (de début plus précoce au cours de la gestation), ou de plus grande intensité.

Notre but principal sera de vérifier si l'hypothèse de la gravité de la malnutrition, en cas de taille inférieure au 10e percentile, est justifiée : ces enfants ont-ils une croissance somatique plus retardée ? Ont-ils un développement intellectuel moins bon ?

Les figures 2 et 3 montrent la répartition de ces deux groupes sur les courbes de LUBCHENCO.

B - PRESENTATION DE L'ECHANTILLON

Notre étude concerne les enfants nés en 1967, 1968, 1969, et présentant au moment de leur hospitalisation tous les critères requis pour le diagnostic de malnutrition foetale.

Pour ces trois années considérées, 150 nouveau-nés hospitalisés répondent exactement à ces critères : 80 ont été revus, se répartissant en 64 naissances "uniques" et 16 enfants de naissances multiples. Pendant les mêmes années, nous avons trouvé 30 enfants hypotrophiques décédés dont nous re-parlerons.

Etude des naissances "uniques" : 64 enfants

1 - Caractéristiques de ce groupe

Les tableaux I, II, III, IV, donnent la répartition par année de naissance, âge gestationnel, poids de naissance et sexe.

Nous disposons ainsi de 34 dysmatures prématurés et 30 dysmatures à terme ; de 37 dysmatures pour le poids et la taille, 27 pour le poids seulement.

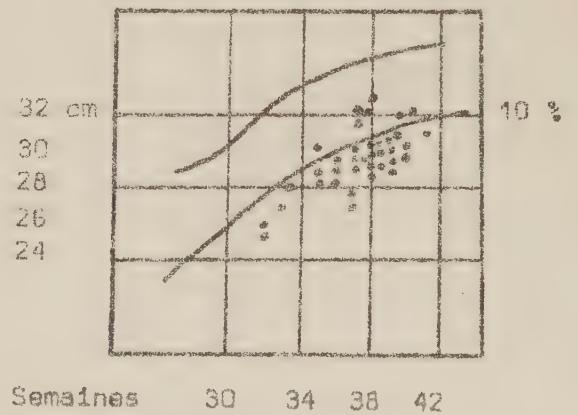
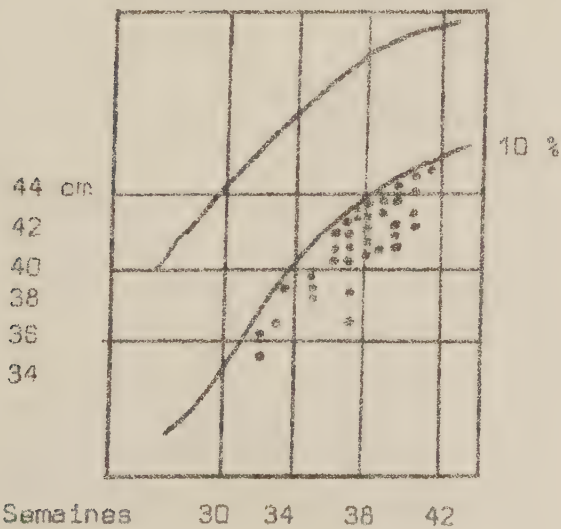
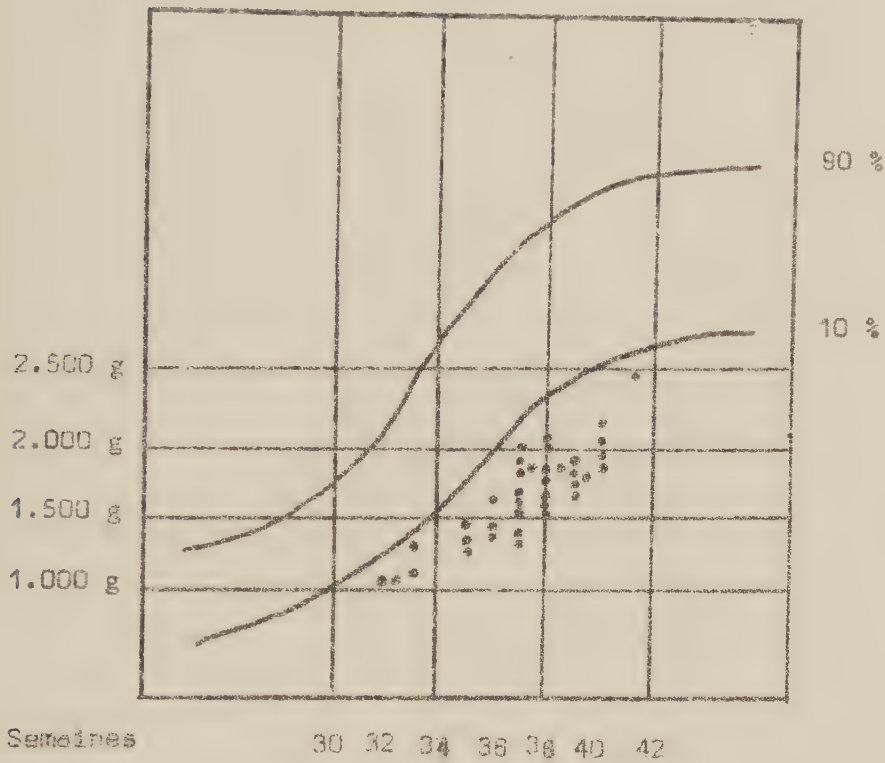
- Le TABLEAU I montre que :

- l'année 1968 est particulièrement mal représentée dans notre étude, puisque seulement 7 enfants sur les 35 convoqués ont été revus ; il est difficile de dire si ce fait modifie la validité de nos résultats statistiques ;
- les dysmatures à terme revus sont surtout de l'année 1969 ;
- les dysmatures poids et taille (DH) sont aussi souvent nés prématurés (19) qu'à terme (16).

RÉPARTITION DES DYSMATURES POUR LE POIDS ET LA TAILLE

D H : 37 039

POIDS



TAILLES

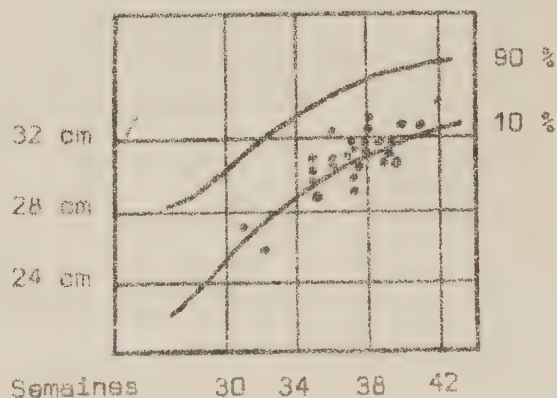
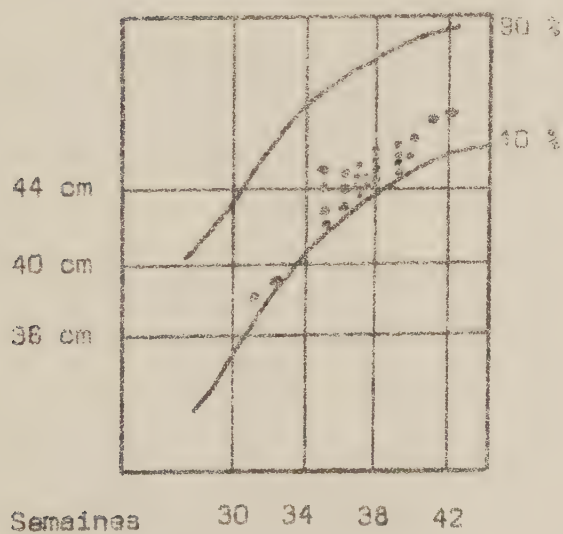
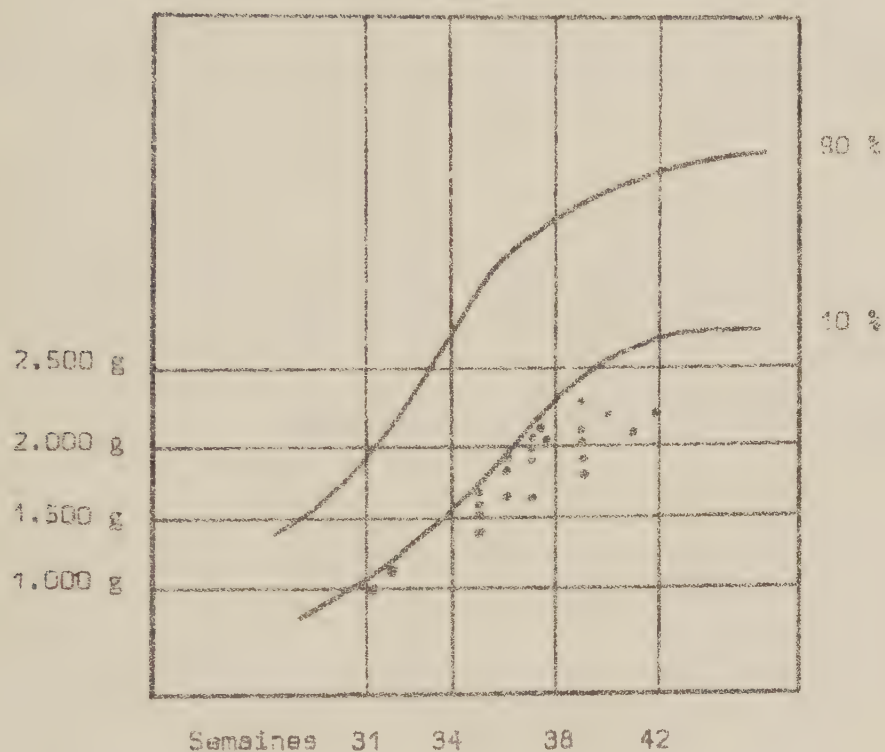
PERIMETRES CRANIENS

FIGURE 2

REPARTITION DES DYSMATURES POUR LE POIDS SEULEMENT

D W : 27 cas

POIDS



PERIMETRES CRANIENS

TAILLES

FIGURE 3

- Le nombre d'enfants âgés de plus de 3 ans au moment de notre enquête est relativement faible (24/64).

TABLEAU I : REPARTITION PAR ANNEES DE NAISSANCE

	1967	1968	1969	TOTAL
DP	10	6	18	34
DT	7	1	22	30
DH	13	1	23	37
DW	4	6	17	27

- Le TABLEAU II confirme que la majorité des dysmatures se rencontrent de 36 à 39 semaines ; nous n'avons aucun cas de post-matures (âge gestationnel supérieur à 42 semaines), avec malnutrition foetale.

TABLEAU II : REPARTITION PAR AGE GESTATIONNEL

	DP = 34							DT = 30				
AG	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
DW	1	1	0	0	4	4	5	4	4	2	1	1
DH	0	2	2	0	3	3	9	8	6	3	1	0
TOTAL	1	3	2	0	7	7	14	12	10	5	2	1

- Le TABLEAU III montre que sur 14 enfants de très faible poids de naissance (≤ 1.500 g), tous sont prématurés et 11 appartiennent au groupe des dysmatures pour le poids et la taille. Il faudra tenir compte de ce fait pour l'appréciation de la croissance somatique de ce groupe.

TABLEAU III : REPARTITION PAR POIDS DE NAISSANCE

POIDS DE NAISSANCE	DP	DT	DH	DW	TOTAL
≤ 1500 g	14	0	11	3	14
1501 - 1750 g	9	5	9	5	14
1751 - 2000 g	8	14	13	9	22
2001 - 2250 g	3	7	3	7	10
2251 - 2500 g	0	3	0	3	3
> 2500 g	0	1	1	0	1

- La répartition par sexe (TABLEAU IV) ne montre aucune différence notable, quel que soit le groupe envisagé (au total 34 filles et 30 garçons).

TABLEAU IV : REPARTITION PAR SEXE

SEXE	DP	DT	DH	DW	TOTAL
Féminin	16	18	20	14	34
Masculin	18	12	17	13	30

Nous avons établi la moyenne de l'âge gestationnel et de chacun des critères anthropométriques à la naissance pour les groupes dysmatures à terme et dysmatures prématurés, sans tenir compte du sexe :

	A.G. (sem.)	POIDS (g)	TAILLE (cm)	P.C. (cm)
DT	39,0 $\pm$ 1,08	1979 $\pm$ 215,5	44,18 $\pm$ 1,97	31,3 $\pm$ 1,24
DP	35,53 $\pm$ 1,78	1582,9 $\pm$ 319,8	41,44 $\pm$ 2,83	29,35 $\pm$ 1,91

2 - Pathologie gravidique et néo-natale

- Nous avons étudié l'âge maternel (51 fois entre 20 et 34 ans ; 5 fois seulement inférieur à 20 ans, et 4 fois supérieur à 40 ans), la parité, les gestations antérieures (enfants ("low birth weight" antérieurs, morts néo-natales et fausses couches antécédentes) ; il n'y a aucune différence significative entre les groupes que nous avons définis. Notons au passage la fréquence de la primiparité (31/64) et 10 fois/64 l'existence d'au moins un enfant antérieur de faible poids de naissance.
- La prise de poids maternelle au cours de la grossesse en cause (TABLEAU V) connue 49 fois sur 64, était insuffisante (inférieure ou égale à 5 kg) 13 fois (il s'agissait alors 8 fois de DH), et excessive (supérieure à 10 kg) 15 fois.

TABLEAU V : PRISE DE POIDS MATERNELLE PENDANT LA GROSSESSE

	DP	DT	DH	DW
Inconnue	12	3	10	5
Nulle	2	0	1	1
0 - 5 kg	6	5	8	3
5 -10 kg	9	12	10	11
+ 10 kg	5	10	8	7

Nous n'avons trouvé un tabagisme maternel que dans 4 observations, mais cette recherche n'a pas toujours été faite correctement.

- La néphropathie gravidique est présente 16 fois sur 54, soit dans 25 % des cas. Elle est rencontrée 11 fois sur 34 dans le groupe des dysmatures prématurés, et 5 fois sur 30 dans le groupe des dysmatures à terme. Les toxémies n'aboutissent pas obligatoirement à des dysmatures poids et taille. Dans la moitié des cas, aucune complication n'a été retrouvée dans le groupe des DT.

TABLEAU VI : COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE

	DP	DT	DH	DW
Hydramnios	-	1	1	-
Menaces F.C.	3	3	2	4
Vomissements graves	2	-	1	1
Albuminurie isolée	-	3	2	1
Incompatibilité Rh	1	-	-	1
Insuf. hormonale	4	-	4	-
Néphropathie	11	5	9	7
Hémorragies	7	2	7	2
Infection urinaire	-	3	1	2
Infection génitale	2	2	3	1
Maladie chronique	1	1	2	-
Aucune complication	8	15	11	12

- L'étude des placentas est très incomplète : nous ne disposons que des renseignements macroscopiques mentionnés sur la feuille d'admission de l'enfant, c'est-à-dire généralement du poids et de l'aspect général, normal ou non. Il n'y a pas eu d'étude anatomo-pathologique systématique ; il est possible que certains examens histologiques aient été demandés au niveau de la maternité, mais les résultats ne sont pas transmis ensuite dans le service.

Aspect macroscopique du placenta : il est connu

- . 27 fois sur 34 pour les dysmatures prématurés, et son caractère pathologique a été retenu 11 fois (zones étendues sclérosées ou infarciées, villosités scléro-atrophiques ;
- . 22 fois sur 30 pour les dysmatures à terme, avec 9 fois affirmation du caractère pathologique (dont une dégénérescence hyaline sub-totale) ;

- . Au total, 11 placentas sont anormaux dans 27 accouchements de dysmatures poids et taille, où l'aspect est mentionné, et 9 placentas sur 22 cas connus de dysmatures poids seul.

Il est impossible de pousser plus loin l'analyse, en l'absence d'examen anatomo-pathologique systématique.

- La pathologie néo-natale, et en particulier les complications métaboliques et anoxiques, du fait de leur retentissement à longue échéance, sont résumées dans le TABLEAU VII.

TABLEAU VII : PATHOLOGIE NEO-NATALE OBSERVEE

		DP	DT	DH	DW
Hypoglycémie ≤ 20 mg %					
	oui	13	8	14	7
	non	16	20	19	17
	pas notée	5	2	4	3
Hypocalcémie ≤ 75 mg %	oui	7	5	8	4
	non	22	23	24	21
	pas notée	5	2	5	2
Hyperbilirubinémie	>15	3	3	4	2
	<15	14	14	14	14
	absente	14	8	14	8
	pas notée	3	5	5	3
Anémie		1	2	1	2
Polyglobulie >6 M ou Hb > 22		9	8	9	8
Crises convulsives		3	-	2	1
Détrese respiratoire		3	-	3	-
Hémorragie méningée		5	1	3	3
Souffrance cérébrale		2	1	1	2

- . L'hypoglycémie a été trouvée plus fréquemment chez les dysmatures prématurés : 13 fois pour 29 dossiers où elle a été cherchée, contre 4 fois pour 28 chez les dysmatures à terme. Ces hypoglycémies se rencontrent surtout chez les dysmatures poids et taille.

Notons que si les dosages glycémiques eurent une fréquence insuffisante en 1967 (parfois une seule détermination était pratiquée), il n'en fut pas de même en 1969 où furent constatées d'une part des hypoglycémies prolongées et à rechutes (malgré l'utilisation de perfusions de sérum glucosé à 10 % et de corticothérapie) et d'autre part une observation d'hyperglycémie transitoire.

- L'hypocalcémie a été trouvée 7 fois sur 29 recherches chez les dysmatures prématurés et 5 fois sur 28 chez les dysmatures à terme.

Il faut donc souligner la fréquence de ces deux complications lorsqu'elles sont recherchées : 36,8 % pour l'hypoglycémie, et 21 % pour l'hypocalcémie.

- Souffrance cérébrale et hémorragie méningée n'ont été que rarement constatées dans cet échantillon de dysmatures (9 fois sur 64). L'E.E.G. a été trouvé anormal 6 fois sur 24 pour les DP, et 3 fois sur 21 pour les DT.
- La polyglobulie est fréquente : 17 fois, également chez les dysmatures prématurés et à terme. Nous avons retrouvé des taux de plaquettes/mm³ plus bas que chez les prématurés vrais et les nouveau-nés à terme.
- L'absence d'ictère est remarquable chez les dysmatures prématurés (14 fois) par rapport aux prématurés vrais. Il est bien connu (LUCEY, 1963) que les dysmatures ont une hyperbilirubinémie modérée.

3 - Eléments ultérieurs intervenant sur la croissance et le développement psycho-moteur : ce sont sans aucun doute les facteurs les plus difficiles à cerner.

- L'alimentation,

si elle a toujours été identique dans le service quant à son début (généralement à partir de la 12^e ou 24^e heure) et à sa qualité, ne fut appréciée par la suite qu'à travers l'interrogatoire maternel. Malgré certaines erreurs diététiques parfois rencontrées, l'alimentation a été globalement correcte et aucun de nos dysmatures n'a souffert d'une malnutrition post-natale. Seule l'anorexie a pu jouer un rôle dont nous reparlerons.

- Le milieu familial,

avec ses deux facteurs, niveau socio-économique et culturel, qualité du maternage, a été analysé à l'occasion de l'examen de l'enfant à travers le comportement maternel.

Nous n'avons pas tenu compte, dans l'interprétation des résultats, de la situation sociale (critère d'ailleurs imparfait de niveau socio-culturel) qui nous est apparu très hétérogène dans notre échantillon.

=====

II - RETARD DE CROISSANCE ET MORTALITE (Années 1967, 1968, 1969)

Pendant les années concernées par notre travail, nous avons retrouvé 30 enfants décédés, classés comme prématurés ou nouveau-nés à terme, hypotrophiques (poids inférieur au 10e percentile de LUBCHENCO).

Rappelons qu'en raison du recrutement particulier des Services pédiatriques, il nous est interdit d'en déduire une incidence ayant valeur d'exemple. Nous nous limiterons donc à une analyse de ces décès.

A - CARACTERES GENERAUX

- La répartition par année est très inégale : 13 en 1967, 14 en 1968 et 3 en 1969.
- La répartition par âge gestationnel montre qu'en majorité il s'agit d'enfants nés entre 36 et 42 semaines (25 cas) ; il s'y ajoute 1 post-mature hypotrophique (43 semaines) et 4 enfants de moins de 35 semaines.
 Au total, selon nos critères, les décès se partagent en 16 dysmatures prématurés, 13 dysmatures à terme et 1 post-mature.
- La pathologie gravidique :
 - . 6 fois aucun renseignement n'a pu être obtenu sur la grossesse qui avait été mal suivie (ou pas du tout).
 - . 6 fois il existait une néphropathie gravidique, 1 fois une protéinurie isolée, 1 fois un placenta praevia, 1 fois une menace de fausse couche ayant conduit à un traitement hormonal ; enfin, 1 fois, existait seulement la notion d'un tabagisme associé à un éthylisme.
 Donc, 14 fois, la grossesse avait été considérée comme normale (1 état grippal mentionné pour une grossesse gémellaire).
- Les circonstances obstétricales permettent de remarquer l'existence d'un liquide amniotique méconial (voire "purée de pois") 6 fois, démontrant une souffrance fœtale chronique.
 Notons par ailleurs une rupture prématurée des membranes, 3 indications de césarienne (dont une pour terme dépassé, une pour placenta praevia, la dernière pour une cause non précisée).
- Sur nos 30 décès, 4 enfants sont jumeaux (dont 2 correspondent à une même paire). Nous trouvons 17 garçons et 13 filles ; ces chiffres ne nous permettent pas de confirmer le plus mauvais pronostic vital des garçons nés malnutris, comme c'est le cas dans de nombreuses études (DAWKINS, 75).
- Nous avons essayé de préciser l'intensité du retard de croissance intra-utérin :
 - . sur la notion de taille inférieure au 10e percentile : si l'on exclut les 4 jumeaux (pas de courbe de taille de référence), la taille à la naissance est méconnue 7 fois. Il reste 19 enfants dont la taille néo-natale est connue : 12 fois elle est nettement inférieure au 10e percentile et 7 fois elle est dans les limites normales.
 - . sur la notion de l'intensité de l'hypotrophie pondérale : le poids de

naissance est généralement largement inférieur au 10e percentile. Nos cas les plus extrêmes sont : 1 nouveau-né de 37 semaines ne pesant que 980 g et un autre de 41 semaines pesant 1.560 g.

- Chronologie des décès :

- . mortalité précoce : 17 décès dans les 5 premiers jours (dont 11 pendant les premières 48 heures de vie).
- . mortalité retardée : 2 décès au 8e et 9e jour ; 1 au 10e jour ; puis 6 entre le 13e et le 28e jour.
- . décès éloignés : l'un à 8 semaines ; l'autre à 8 mois.

Il est donc permis de conclure que les retards de croissance intra-utérins décédés sont le plus souvent des hypotrophies sévères, pondérales, mais fréquemment aussi staturales ; et que les décès rapides sont les plus fréquents.

B - NATURE DU DECES

Deux choses sont à envisager : les manifestations constatées cliniquement peu après la naissance et les données de l'autopsie lorsqu'elle a pu être pratiquée.

1 - Pathologie clinique

Elle est extrêmement riche et relativement polymorphe :

- . Fréquence d'un état à l'accouchement très péjoratif, avec au moins 7 fois réanimation pour absence de respiration spontanée, d'une durée allant de 3 à plus de 20 minutes (mort apparente).
- . Tableau de grande souffrance cérébrale néo-natale avec hypotonie ou hypertonie, abolition des réflexes archaïques, voire coma, dans 12 observations.
Il peut s'y associer des crises convulsives localisées (5 cas) ou un véritable "état de mal" (1 cas).
- . Troubles respiratoires insuffisamment caractérisés cliniquement, mais présents dans 11 observations ; les pauses respiratoires sont plus fréquentes que le tableau classique de la grande détresse respiratoire. Ces pauses sont souvent en relation avec un tableau cérébral (hémorragie méningée, souffrance).
- . Hémorragie méningée : prouvée cliniquement 6 fois.
- . Hémoptysie certaine : 3 fois.
- . Cyanose notée 11 fois et probablement sous-estimée.
- . Complications infectieuses : 3 septicémies à pyocyanique, avec décès au 8e, 18e et 28e jour ; 1 septico-pyohémie à E. coli + Klebsiella avec décès au 10e jour après localisation pulmonaire, péricardique, et péritonéale; enfin une hémoculture trouvée positive à E. coli chez un enfant avec troubles respiratoires et souffrance cérébrale (décès au 2e jour).

- . Troubles métaboliques autres que ceux de l'équilibre acido-basique : 4 hypoglycémies et 2 hypocalcémies. Ces troubles n'ont pas constamment été recherchés.

- . Malformations :

- = cardiaques : une hypoplasie du cœur droit avec atrésie tricuspidiennne et orificielle pulmonaire ; communication inter-ventriculaire.
une atrésie pulmonaire avec hypoplasie du ventricule droit.
une hypoplasie du ventricule gauche.
une tétralogie de Fallot.
une cardiopathie complexe (dans le cadre d'un syndrome polymalformatif évocateur de trisomie 18) : sténose de l'isthme + communication inter-ventriculaire haute + bicuspidie aortique + canal artériel.

Le diagnostic de ces cardiopathies (5/30), soupçonné cliniquement, a été confirmé quant au type par vérification anatomique. Une seule s'inscrit dans le cadre d'un tableau polymalformatif (trisomie 18 probable).

- = diverses : une omphalocèle rompue et opérée sans succès,
une agénésie diaphragmatique gauche,
une atrésie oesophagienne,
un hypospade périnéo-scrotal.

Chez les enfants hypotrophiques pour leur âge gestationnel, la pathologie malformative sans étiologie précise est donc fréquente.

- . Cas particuliers :

- = un décès à la 8e semaine de vie par entérocolite ulcéro-nécrotique,
- = un cas de pancytopénie constitutionnelle familiale avec anomalies costales, décédé au 28e jour.
- = un cas sortant du cadre de la mortalité précoce : décès au 8e mois par déshydratation aiguë gravissime.

2 - Les constatations autopsiques (28 autopsies pratiquées)

- Lésions cardiaques : outre les malformations que nous avons déjà énumérées, l'examen du cœur a pu montrer une fois des lésions d'endocardite avec rupture d'un pilier de la mitrale (dans le cadre d'une septicémie à pyocyanique).
- Lésions pulmonaires (macroscopiques et histologiques) :
 - . 6 infections pulmonaires (5 aspects de pneumonie nécrotique, et une alvéolite fibrino-leucocytaire).
 - . 5 hémorragies intra-pulmonaires dont 4 massives.
 - . 3 aspects de maladie des membranes hyalines (dont une fois localisée en association avec une hémorragie intra-pulmonaire chez un enfant pesant 2.280 g).
 - . Une hypoplasie pulmonaire gauche.

- Lésions cérébrales :

- . constatation d'une hémorragie méningée sous-arachnoïdienne, localisée (rarement) ou diffuse dans 13 cas. Notons l'association hémorragie méningée + membranes hyalines 1 fois ; 2 fois l'association avec une hémorragie intra-pulmonaire.
- . hémorragie intra-ventriculaire : 3 fois (dont une seule isolée) ; une association avec hémorragie intra-pulmonaire.
- . Une fois, aspect d'oedème cérébral diffus.

- Autres diagnostics à l'autopsie :

- . une atrésie des voies biliaires intra-hépatiques,
- . une mucoviscidose.

Ainsi, le pronostic vital est souvent en jeu en cas de malnutrition intra-utérine, par souffrance anté et intra-partum ; sur 28 décès au cours du premier mois de vie :

- 7 fois, l'état était grave dès la naissance, avec mort apparente ; l'accouchement avait généralement eu lieu dans de "mauvaises conditions".
- La symptomatologie habituelle est un tableau de souffrance cérébrale avec troubles respiratoires, hémorragie méningée et parfois convulsions.
- L'autopsie confirme la fréquence des malformations, en particulier cardiaques.

La pathologie pulmonaire du malnutri est habituellement l'hémorragie intra-pulmonaire ou l'infection pulmonaire.

=====

III - PRONOSTIC SOMATIQUE DES NAISSANCES "UNIQUES"

Nous n'avons pas pu apparier notre échantillon de dysmatures avec un groupe de prématurés vrais et de nouveau-nés à terme normaux de même époque, afin de pouvoir comparer leur croissance.

Mais notre étude a été faite en tenant compte de l'âge réel ou âge corrigé, c'est-à-dire compté à partir de la date du terme théorique (40 semaines) : il s'agit donc de l'âge légal diminué des semaines de prématuration. Ceci permet une comparaison valable avec les courbes de croissance habituelles.

Les courbes de croissance utilisées sont celles du C.D.C.D.E. (Sempé, Paris 1962). Ces courbes ont permis une étude statistique et une étude dynamique longitudinale réalisées en extrapolant certains points (méthode également utilisée par BABSON, (8) en 1970), car si les enfants ont été régulièrement suivis depuis la naissance, ils n'ont pas été revus systématiquement à des âges anniversaires.

Pour l'étude statistique, les comparaisons de moyennes ont été faites par le Test U de MANN et WHITNEY. L'adoption de ce Test résulte de l'ignorance où nous étions du type de distribution des tailles, poids, périmètres crâniens, vitesses de croissance, dans les groupes considérés.

1 - LA TAILLE

a) Etude Statique

Cette méthode n'est pas exempte de critiques, car elle se contente de situer les enfants par rapport à la moyenne sans tenir compte, dans les comparaisons entre groupes, de l'âge différent auquel ils ont été revus.

- Aux différents âges auxquels nous avons revu nos dysmatures, ils se répartissaient dans les couloirs de croissance suivants (DS = déviation standard) :

TABLEAU VIII : SITUATION DE LA TAILLE DES ENFANTS AU MOMENT DE L'ENQUETE, PAR RAPPORT AUX COURBES STATURALES

DS	< 2	- 2 à - 1	- 1 à + 1	+ 1 à + 2	> 2
DP	2	8	20	3	-
DT	4	3	21	1	1
DH	5	9	20	3	-
DW	1	2	21	1	1

- Si l'on considère comme anormal tout retard de plus de 1 DS (un tel retard par malnutrition intra-utérine est déjà singificatif), on obtient les résultats suivants :

- . Comparaison entre dysmatures prématurés et dysmatures à terme :

DP	:	10 / 33	soit	30,3 %
DT	:	7 / 30	soit	23,3 %

- . Comparaison entre dysmatures poids-taille et dysmatures poids seulement :

DH	:	14 / 37	soit	37,8 %
DW	:	3 / 26	soit	11,5 %

La différence entre ces deux derniers groupes est d'autant plus significative que le groupe des DW est composé d'une majorité d'enfants de 2 ans qui devraient en principe accuser un retard supérieur, n'ayant pas encore eu le temps nécessaire à la correction du retard initial.

Nous avons vu cependant que le groupe de dysmatures poids et taille comprenait 11 enfants de poids de naissance inférieur à 1.500 g contre 3 seulement pour les dysmatures poids seul. La plus grande fréquence d'un retard statural doit-elle être imputée à cette différence ? Il ne semble pas car parmi ces 11 enfants, 5 seulement ont un retard statural de plus de 1 DS au moment de l'enquête.

Par ailleurs, si l'on exclut de nos dysmatures ceux présentant un poids de naissance inférieur à 1.500 g, un retard statural est constaté :

9 fois / 26	pour les DH	soit	34,6 %
2 fois / 23	pour les DW	soit	8,6 %

La différence reste donc hautement significative.

b) Etude dynamique

Elle se propose d'étudier la taille de nos dysmatures de 6 mois en 6 mois : étude longitudinale pour chacun d'entre eux, puis calcul à chaque âge d'une moyenne pour chacun de nos groupes.

Elle permet donc de savoir à chaque âge s'il y a une différence significative entre les groupes et de tracer pour chacun d'entre eux une courbe de taille moyenne.

Nous avons comparé cette courbe, étant donné que notre échantillon comportait un nombre égal de garçons et de filles, avec une courbe moyenne entre celle des garçons et des filles (courbes C.D.C.D.E.).

Enfin, au-delà de 3 ans, nos effectifs deviennent trop faibles et les résultats sont à considérer avec prudence.

Résultats :

- . Il n'y a aucune différence significative entre le groupe des DP et celui des DT : ces derniers sont d'abord légèrement en retard, puis ils rejoignent, entre 2 ans et 2 ans 1/2, les DP, pour les dépasser ensuite : à 4 ans, les DT ont atteint la normale, alors que les DP sont encore à - 1 DS (FIGURE 4 A - TABLEAU IX).

COURBES DE TAILLE COMPAREES A UNE MOYENNE (garçons-filles)

A : dysmatures à terme (DT) et dysmatures prématurés (DP)

B : dysmatures poids-taille (DH) et dysmatures poids seul (DW)

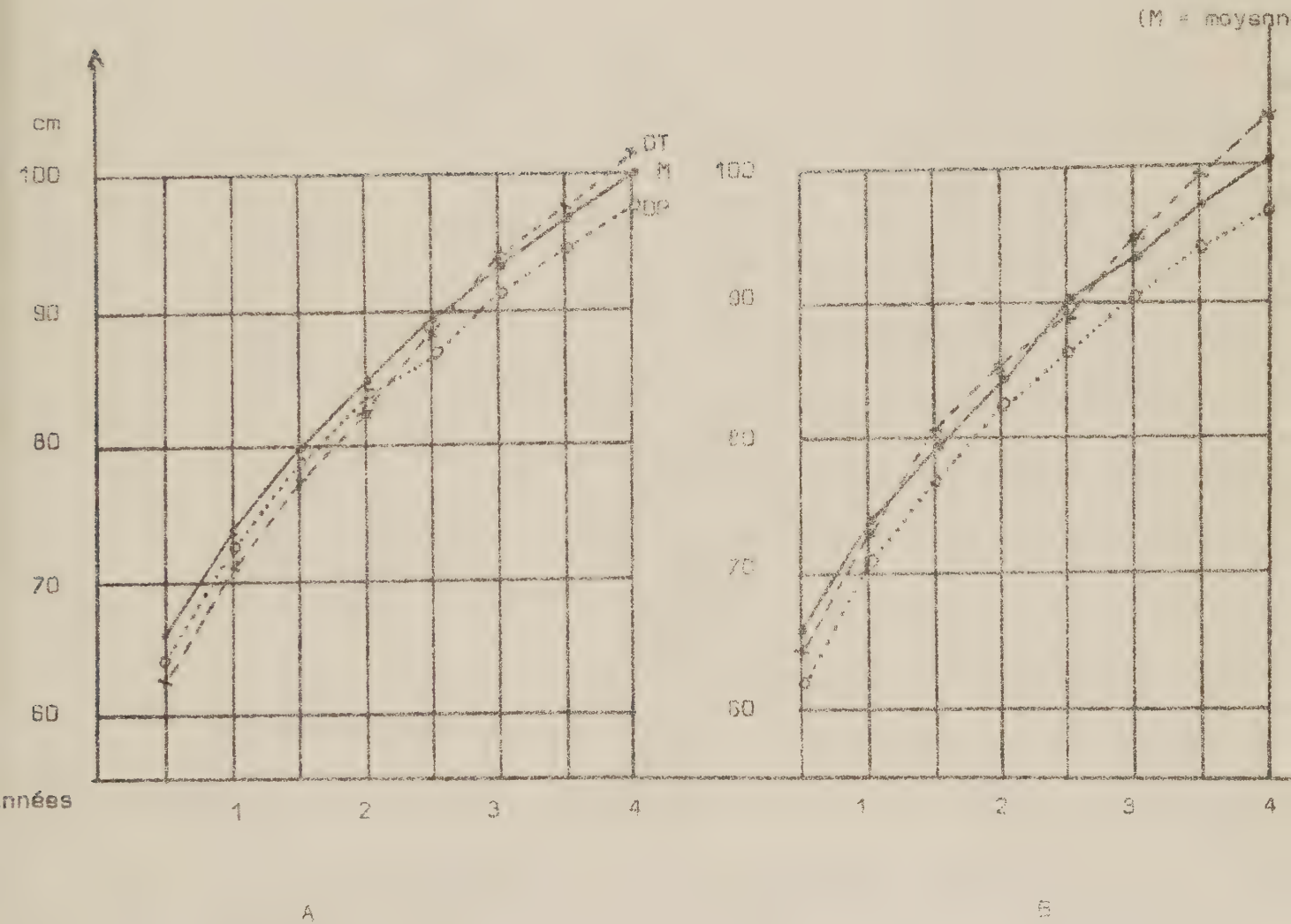


FIGURE 4

ETUDE LONGITUDINALE DES MOYENNES DE TAILLE DE 6 MOIS EN 6 MOIS

TABLEAU IX : DYSMATURES PREMATURES - DYSMATURES A TERME

AGE	D P	D T	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	63,41	62,28	1,94	N S
1 an	72,21	71,56	1,15	N S
1 an 1/2	78,54	77,55	1,52	N S
2 ans	83,48	83,17	0,66	N S
2 ans 1/2	86,41	88,39	1,28	N S
3 ans	91,27	93,94	--	N S
3 ans 1/2	94,36	97,38	--	N S
4 ans	97,58	101,70	--	N S

TABLEAU X : DYSMATURES POIDS-TAILLE - DYSMATURES POIDS SEUL

AGE	D H	D W	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	62,06	64,36	3,73	S
1 an	70,88	73,52	3,80	S
1 an 1/2	77,11	79,72	3,21	S
2 ans	82,52	84,82	2,67	S
2 ans 1/2	86,13	89,23	2,52	S
3 ans	90,40	94,80	--	S
3 ans 1/2	94,09	99,70	--	N S
4 ans	96,98	103,28	--	N S

- Il existe par contre une différence significative entre DH et DW : les premiers ont à chaque âge une taille significativement inférieure (sauf à 3 ans 1/2 et 4 ans, mais il est probable que les effectifs sont alors trop petits). (FIGURE 4 B - TABLEAU X).

Au total, on peut dire :

- qu'il existe un retard statural qui diminue avec l'âge, que l'on s'adresse aux DP ou DT : les premiers ont cependant plus de peine à rejoindre la normale.*

- que, par contre, si l'on individualise un groupe de DH, on constate qu'il conserve un retard statural significatif, quel que soit l'âge, sur une période de 3 ans ; ce groupe n'a aucune tendance à la correction ("catch up").

2 - LA VITESSE DE CROISSANCE

- Les résultats sont représentés par la FIGURE 5 (comparaison entre DP et DT) et FIGURE 6 (comparaison entre DH et DW).
- Il existe une différence significative entre 0 et 6 mois (ou entre 0 et 1 an si on considère le gain statural par an), au profit des DP qui grandissent plus vite que les DT : leur gain de taille en 1 an est de 30,53 cm contre 27,33 cm.

Par contre au-delà de 1 an, il n'y a plus de différence significative entre les vitesses de croissance : partis plus lentement, les DT se sont "mis au rythme des DP", TABLEAU XI.

- Aucune différence significative n'a été retrouvée, quel que soit l'écart d'âge, entre DH et DW. Les premiers grandissent à la même vitesse, mais à un niveau au-dessous des seconds, sans qu'il puisse de ce fait y avoir rattrapage. L'étude de la vitesse de croissance staturale confirme ainsi l'absence de correction pour les DH. TABLEAU XII.

VITESSE MOYENNE DE CROISSANCE STATURALE EN CM

TABLEAU XI : DYSMATURES PREMATURES - DYSMATURES A TERME

AGE	D P	D T	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
0 à 1 an	30,53	27,33	3,99	S
1 à 2 ans	11,57	11,50	0,30	N S
2 à 3 ans	8,24	9,08	--	N S
3 à 4 ans	6,43	7,82	--	N S

TABLEAU XII : DYSMATURES POIDS-TAILLE - DYSMATURES POIDS SEUL

AGE	D H	D W	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
0 à 1 an	29,35	28,97	0,17	N S
1 à 2 ans	11,69	11,28	1,25	N S
2 à 3 ans	8,45	8,54	--	N S
3 à 4 ans	6,97	6,93	--	N S

VITESSE DE CROISSANCE STATURALE DES DYSMATURES PRÉNATALES (DP) ET A TERME (DT)

A gauche, de 3 mois en 6 mois

A droite, d'année en année

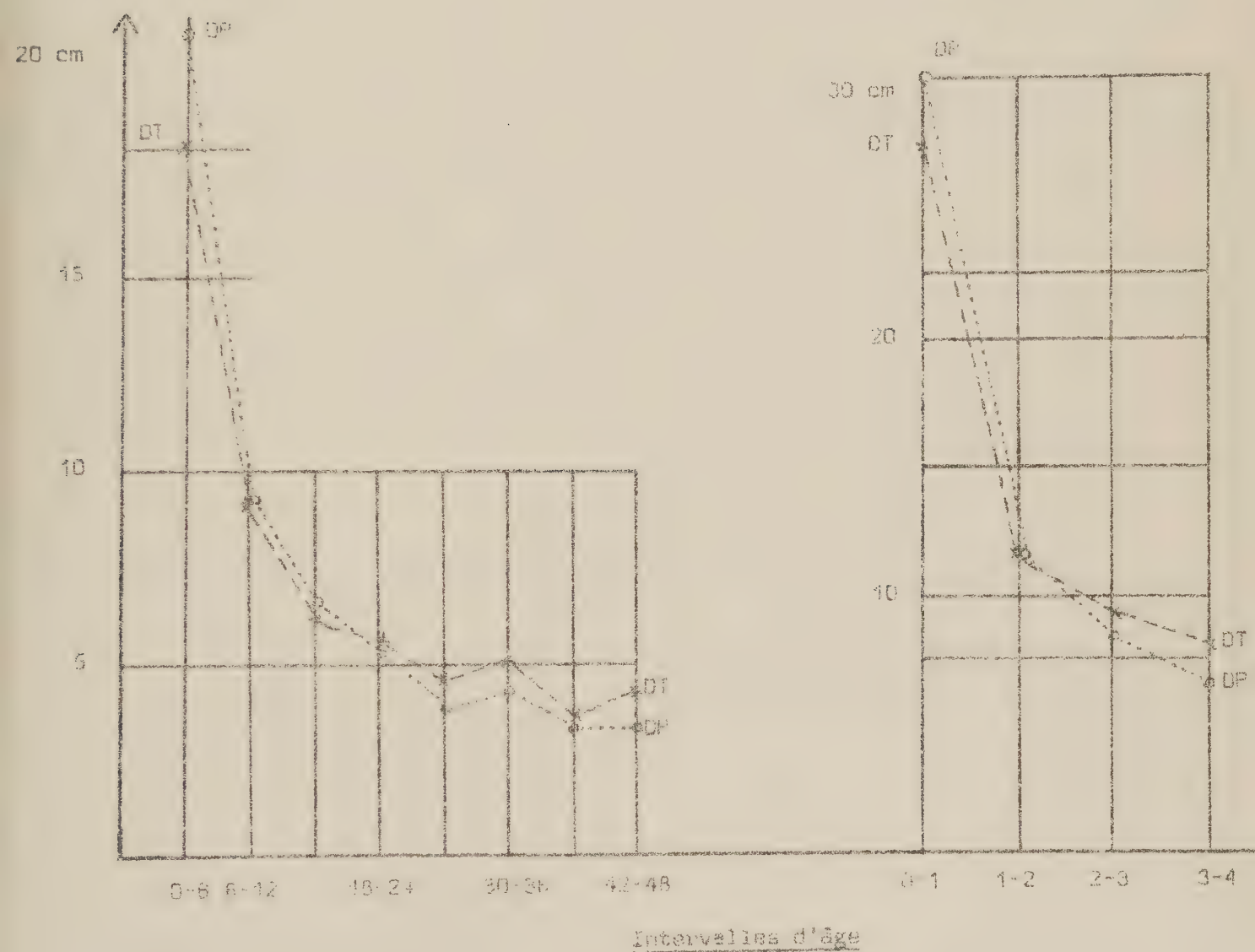


FIGURE 5

VITESSE DE CROISSANCE STATURALE

DES DYSMATURES POIDS-TAILLE (DH) ET DES DYSMATURES POIDS SEUL (DW)

A gauche, de 6 mois en 6 mois

A droite, d'année en année

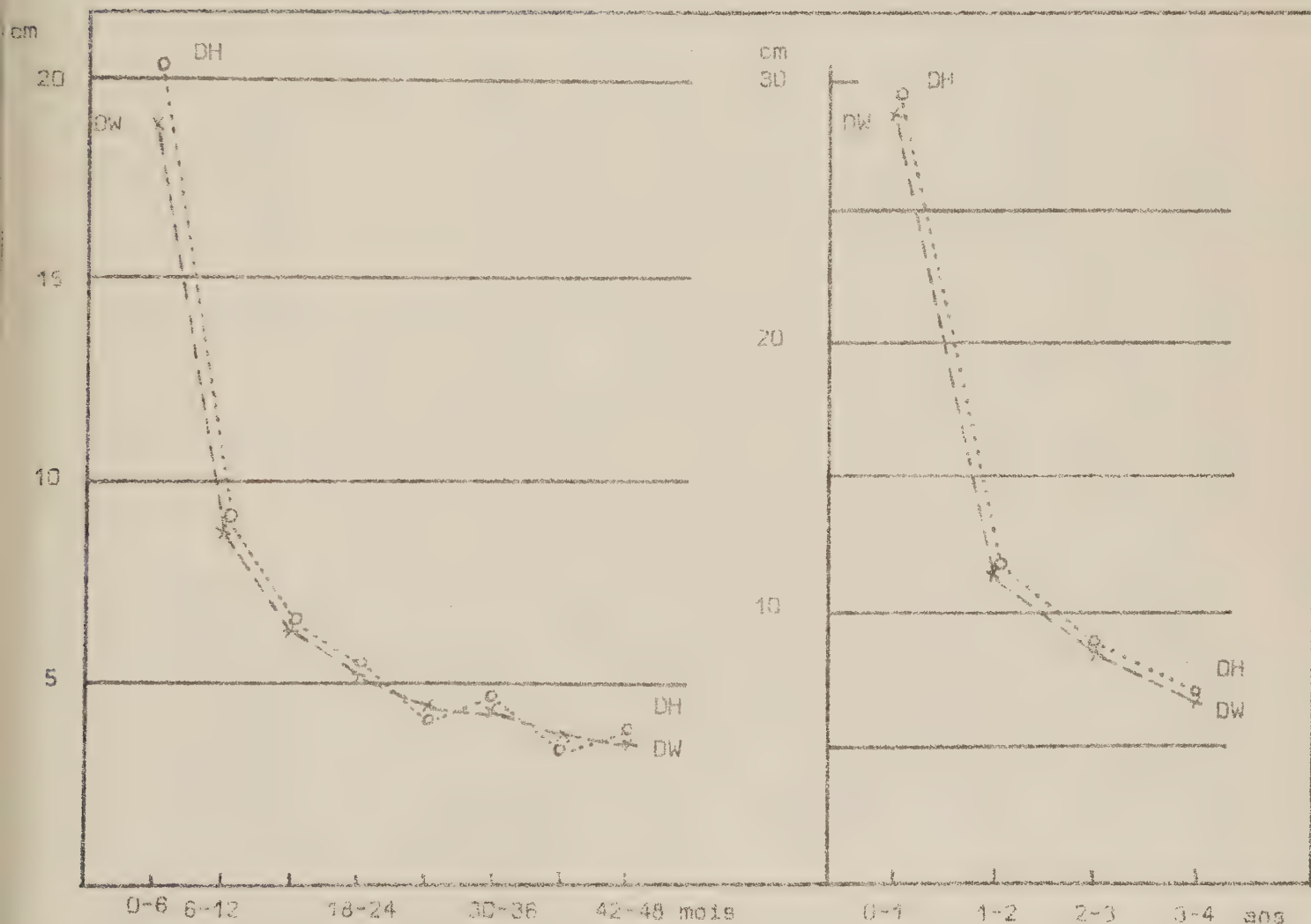


FIGURE 6

3 - LE PERIMETRE CRANIEN

Son étude est capitale quand on connaît la relation qui existe entre développement cérébral et céphalique ; mais elle est rendue difficile par le manque de régularité dans la prise de cette mesure, si bien que nous ne disposons de chiffres que jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2 pour l'étude dynamique.

a) Etude statique

TABLEAU XIII

SITUATION DU PERIMETRE CRANIEN DES ENFANTS AU MOMENT DE L'ENQUETE

DS	< 2	- 2 à - 1	- 1 à + 1	+ 1 à + 2	> 2
DP	6	10	15	2	-
DT	7	8	15	-	-
DH	10	13	14	1	-
DW	3	5	16	1	-

- Comparaison entre DP et DT (retard - 1 DS) :

DP : 16 / 33 soit 48,4 %
DT : 15 / 30 soit 50 %

- Comparaison entre DH et DW :

DH : 23 / 38 soit 60,5 %
DW : 8 / 25 soit 32 %

Là encore, il n'y a aucune différence entre DP et DT ; par contre, un retard de périmètre crânien correspond le plus souvent à un dysmature poids et taille ; il faut souligner à ce propos que ces derniers ont généralement à la naissance un périmètre crânien inférieur au 10^e percentile.

Il faut noter que parmi les 11 dysmatures poids et taille de moins de 1.500 g 4 ont un périmètre crânien compris entre - 1 et - 2 DS, 3 ont un périmètre crânien à plus de 2 DS au-dessous de la moyenne, et 4 un P.C. normal. Si l'on exclut les enfants de moins de 1.500 g, ceci réduit à 42,1 % le nombre de dysmatures poids et taille avec P.C. au-dessous de 1 DS.

b) Etude dynamique :

- Il n'y a pas de différence significative entre dysmatures, qu'ils soient prématurés ou à terme. FIGURE 7 A - TABLEAU XIV (page suivante)

Néanmoins, les DP ont un périmètre crânien évoluant à 0,7 cm au-dessus de celui des DT ; à 2 ans 1/2, les courbes sont encore à - 1 DS de la moyenne. Elles semblent se rejoindre, mais ceci peut être lié au hasard de notre échantillon.

COURBES DE CROISSANCE DU PERIMETRE CRANIE

[comparées à une courbe moyenne garçons-filles]

A : dysmatures à terme (DT) et dysmatures prématurées (DP)

B : dysmatures poids-taille (DH) et dysmatures poids seul (DW)

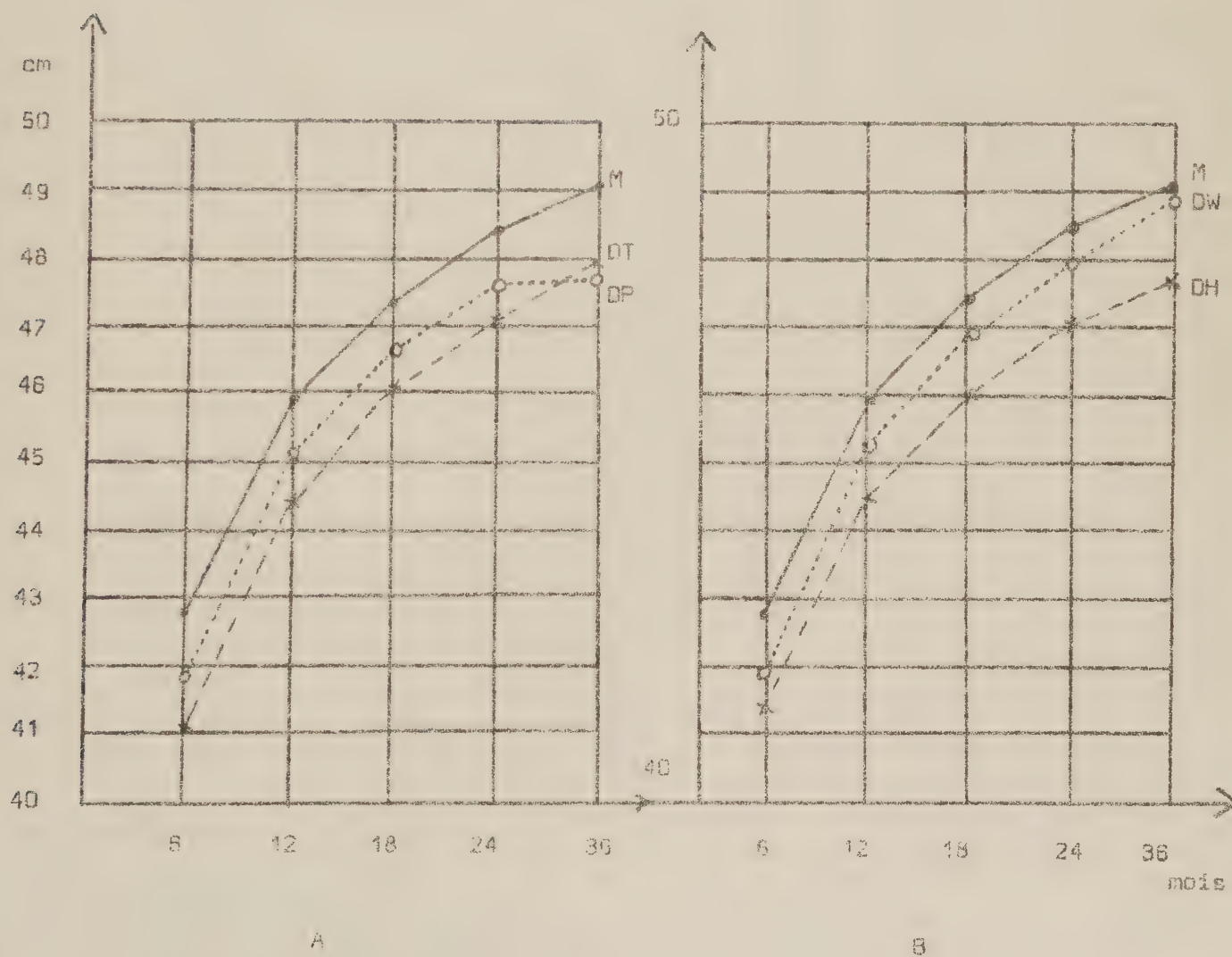


FIGURE 7

- Il n'y a pas de différence significative entre DH et DW, sauf à 12 et 18 mois. Pourtant, le périmètre crânien des dysmatures poids seul évolue toujours au-dessus de celui des DH et il rattrape la moyenne à 2 ans 1/2, alors que celui des DH n'a aucune tendance au rattrapage. A 30 mois, les effectifs sont insuffisants et les résultats ne peuvent être interprétés. FIGURE 7 B - TABLEAU XV.

En définitive, les dysmatures poids et taille paraissent "pénalisés" en ce qui concerne le périmètre crânien.

ETUDE LONGITUDINALE DES MOYENNES DES PERIMETRES CRANIENS

TABLEAU XIV : DYSMATURES PREMATURES - DYSMATURES A TERME

AGE	D P	D T	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	41,87	41,13	1,99	N S
12 mois	45,04	44,50	1,23	N S
18 mois	46,48	46,06	0,88	N S
24 mois	47,46	46,90	1,22	N S
30 mois	47,86	47,95	--	N S

TABLEAU XV : DYSMATURES POIDS-TAILLE - DYSMATURES POIDS SEUL

AGE	D H	D W	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	41,30	41,99	0,16	N S
12 mois	44,46	45,32	2,09	S
18 mois	45,99	46,84	2,38	S
24 mois	46,94	47,65	1,59	N S
30 mois	48,90	47,64	--	N S

4 - LE POIDS

a) Etude statique

- Elle compare les dysmatures à l'âge où ils ont été revus pour notre travail, sur le critère pondéral qui apparaît moins valable comme "indicateur de croissance" et les résultats sont les suivants : TABLEAU XVI.

TABLEAU XVI

SITUATION DU POIDS DES ENFANTS AU MOMENT DE L'ENQUETE
PAR RAPPORT AUX COURBES PONDERALES

DS	< 2	- 2 à - 1	- 1 à + 1	+ 1 à + 2	> 2
DP	3	9	20	2	-
DT	5	6	16	2	-
DH	5	12	17	2	-
DW	3	3	19	2	-

- Comparaison entre DP et DT (retard supérieur à 1 DS) :

DP : 12 / 34 soit 35,2 %
 DT : 11 / 29 soit 37,9 %

- Comparaison entre DH et DW :

DH : 17 / 36 soit 47,2 %
 DW : 6 / 27 soit 22,2 %

Le retard pondéral, quel que soit l'âge, ne diffère pas entre DP et DT ; par contre, les DH ont beaucoup plus souvent un retard supérieur à une déviation standard. Si les enfants de moins de 1.500 g sont exclus des groupes, les proportions sont alors :

DH : 11 / 25 soit 44 %
 DW : 3 / 24 soit 12,5 %

Ainsi, bien que sur 11 enfants de moins de 1.500 g du groupe DH, 6 aient un retard supérieur à 1 DS, ceci ne rend pas compte du retard pondéral significativement plus fréquent de cette catégorie de dysmatures (les 3 dysmatures poids seul de moins de 1.500 g ont un retard de plus de 1 DS).

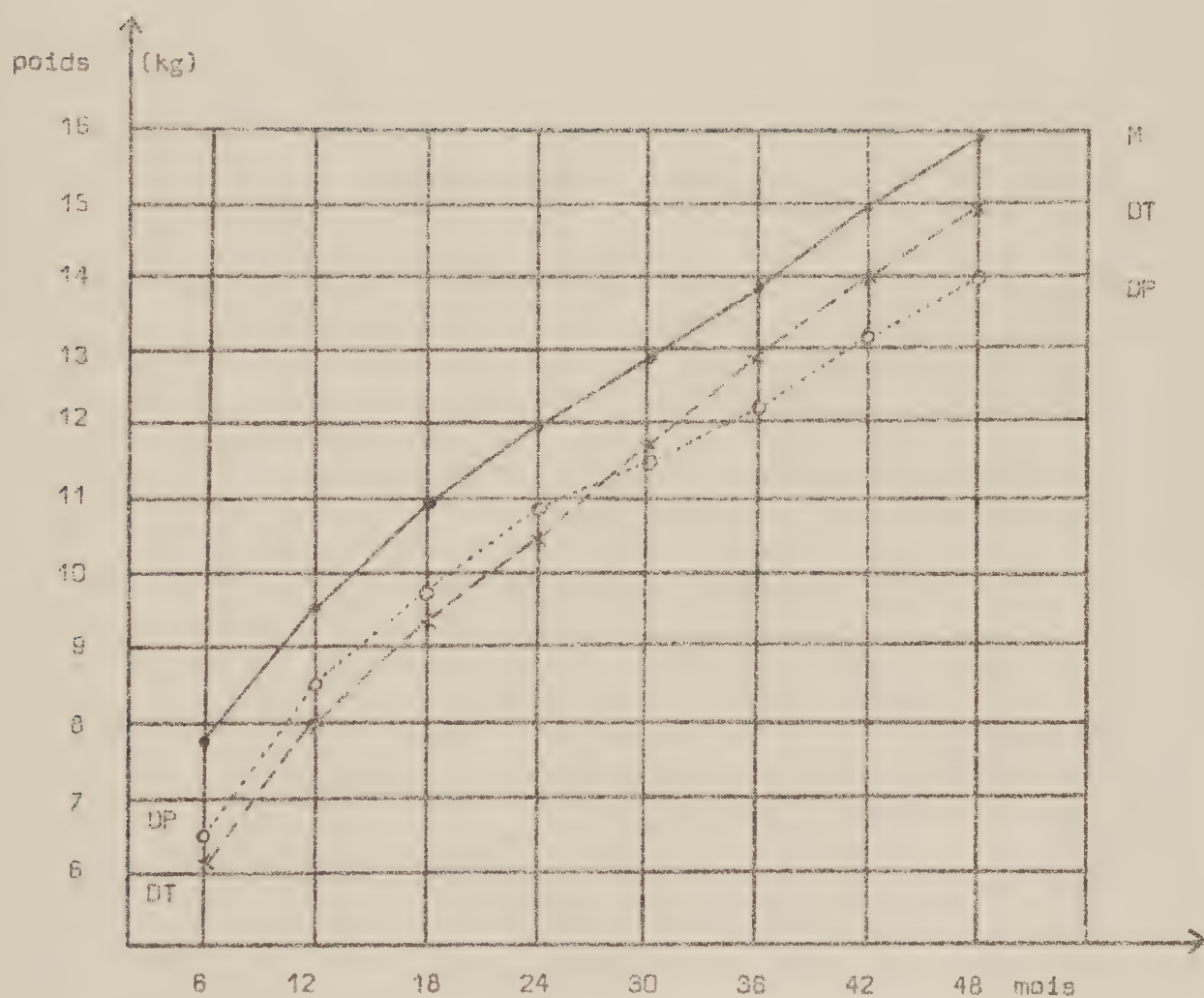
b) Etude dynamique FIGURES 8 et 9

- Il n'existe pas de différence significative entre DP et DT, de 6 mois à 4 ans ; cependant, jusqu'à 2 ans, la courbe des DT est plus basse que celle des DP ; puis vers 2 ans 1/2 les deux groupes se rejoignent, enfin les DT ont ensuite tendance à avoir un poids supérieur à celui des DP ; tous deux ne rejoignent cependant pas la moyenne. TABLEAU XVII
- Par contre, il existe une différence significative entre DH et DW, le premier groupe ayant constamment, jusqu'à 4 ans, un poids nettement inférieur. La tendance au rattrapage est très nette pour les DW qui rejoignent la moyenne à 4 ans, alors même que les DH conservent un retard pondéral de l'ordre de - 2 DS. TABLEAU XVIII (page suivante)

En définitive, le retard pondéral est constant pour DP, DT, DW, mais il tend à s'atténuer (et il s'annule pour les DW) ; par contre, les DH n'ont aucune tendance à la correction de ce retard pondéral.

COURBES DE CROISSANCE PONDERALE (Comparée à une moyenne garçons-filles)

Comparaison dysmatures prématurées et dysmatures à terme



COURBES DE CROISSANCE POMIERALE (comparée à une moyenne garçons-filles)

Comparaison entre dysmatures poids seul (DW) et dysmatures poids-taille (DH)

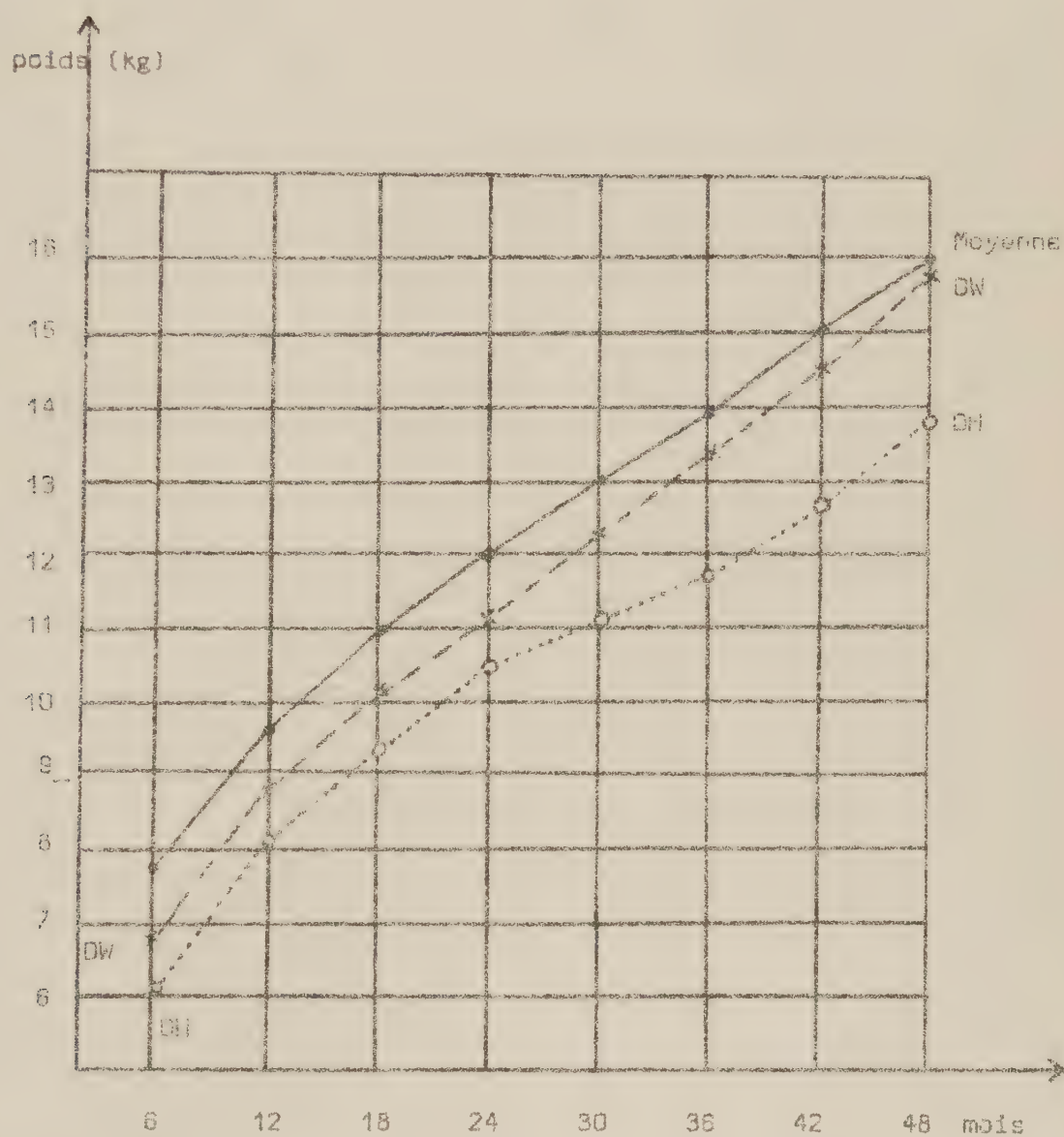


FIGURE 9

ETUDE LONGITUDINALE DES MOYENNES DE POIDS DE 6 MOIS EN 6 MOIS (kg)

TABLEAU XVII : DYSMATURES PREMATURES - DYSMATURES A TERME

AGE	D P	D T	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	6,43	6,14	1,45	N S
12 mois	8,45	8,12	1,67	N S
18 mois	9,75	9,38	1,61	N S
24 mois	10,87	10,46	1,31	N S
30 mois	11,54	11,65	0,10	N S
36 mois	12,24	12,92	--	N S
42 mois	13,17	14,00	--	N S
48 mois	14,01	14,98	--	N S

TABLEAU XVIII : DYSMATURES POIDS-TAILLE - DYSMATURES POIDS SEUL

AGE	D H	D W	ECART REDUIT	SIGNIF. 5 %
6 mois	6,11	6,58	3,02	S
12 mois	8,03	8,73	3,50	S
18 mois	9,32	10,00	2,81	S
24 mois	10,44	11,05	2,10	S
30 mois	11,04	12,23	2,47	S
36 mois	11,61	13,53	--	N S
42 mois	12,65	14,94	--	N S
48 mois	13,76	15,80	--	N S

Au-delà de 3 ans, les effectifs sont trop faibles pour pouvoir tirer des conclusions statistiques.

5 - L'AGE OSSEUX

- Son étude s'est avérée difficile par l'absence de radiographies à dates fixes, permettant une comparaison dynamique et longitudinale dans nos différents groupes de dysmatures.

Nous ne possédons en effet que l'âge osseux à la date où ils ont été revus pour notre travail : ils s'échelonnent ainsi de 22 à 57 mois.

- Parmi nos 64 enfants étudiés pour la croissance somatique, 10 n'ont pu bénéficier de radiographie le jour de leur consultation ; nous disposons ainsi de 54 âges osseux répartis en :

- . 27 dysmatures prématurés (DP)
- . 27 dysmatures à terme (DT)

ou

- . 30 dysmatures poids-taille (DH)
- . 24 dysmatures poids seul (DW)

- Tous nos âges osseux ont été calculés par le Docteur SEMPE selon la méthode numérique simplifiée d'ACHESON récemment exposée. Nous les avons ensuite exploités de deux manières :

a) Comparaison statique

- Elle utilise les courbes de maturation osseuse établies par le Docteur SEMPE d'après la méthode d'ACHESON (courbe moyenne et déviations standards correspondantes) ; ceci nous permet, quel que soit l'âge de l'enfant, de le situer dans un couloir de maturation osseuse.
- La répartition est alors la suivante :

TABLEAU XIX : SITUATION DE L'AGE OSSEUX DES ENFANTS
AU MOMENT DE L'ENQUETE (METHODE D'ACHESON)

DS	< 2	- 1 à - 2	- 1 à + 1	+ 1 à + 2	> 2
DP	1	5	16	5	0
DT	2	3	20	2	0
DH	2	8	16	4	0
DW	1	-	20	3	0

- Si l'on considère comme anormal un retard de maturation de plus de 1 DS :

DP : 6 / 27 soit 22,2 %
 DT : 5 / 27 soit 18,5 %
 DH : 10 / 30 soit 33,3 %
 DW : 1 / 24 soit 4,1 %

Les dysmatures poids et taille accusent plus fréquemment un retard de maturation osseuse, alors que les dysmatures poids seul se répartissent le plus souvent autour de la moyenne ; ce résultat justifie encore la distinction entre ces deux catégories de dysmatures.

b) Méthode des écarts à la moyenne, rapportés à la déviation standard

Le résultat moyen global obtenu par cette méthode a pu être comparé dans chaque groupe de dysmatures :

- Pour les DP et les DT : le résultat est légèrement négatif pour les DT (- 0,25) qui ont donc un discret retard moyen de l'âge osseux ; alors que celui des DP est positif (+ 0,01) : leur âge osseux est donc en moyenne normal. Toutefois, la différence entre ces 2 groupes n'est pas significative.
- Pour les DH et DW : les DW ont un résultat positif (+ 0,22) donc un âge osseux normal, alors que les DH ont un retard moyen d'âge osseux (- 0,39). Cette différence est statistiquement significative avec un écart réduit de 2,01. C'est d'ailleurs dans ce groupe que les plus gros retards ont été notés.

Au terme de notre étude somatique, il nous est possible d'apporter les constatations suivantes quant au devenir des dysmatures :

- En ce qui concerne la comparaison des courbes de croissance des dysmatures avec celles de C.D.C.D.E. (1962) :
 - . Il n'existe pratiquement plus de retard statural à 4 ans, sauf pour le groupe des DH, qui a encore un handicap de 4 cm.
 - . Par contre, il existe au même âge un retard pondéral de 800 g pour les DT, de 1.900 g pour les DP et 2.250 g pour les DH ; les DW ont rejoint la moyenne.
 - . Pour le périmètre crânien, il existe à 30 mois un retard de 1 cm pour DP et DT ; de 1,3 cm pour les DH, alors que seule les DW ont rejoint la moyenne.
- En ce qui concerne la comparaison dysmatures prématurés et à terme :
 - . Nous n'avons trouvé aucune différence significative dans l'évolution des paramètres somatiques ; toutefois, les DP ont au début un avantage qu'ils perdront à 2 ans et demi, et ils ont ensuite de la peine à rejoindre la normale.
 - . Ils ne présentent pas de retard d'âge osseux (retard discret mais non significatif pour les DT).
- En ce qui concerne la comparaison dysmatures poids seul et dysmatures poids et taille, elle nous paraît capitale :
 - . Les DW, bien que possédant à 6 mois un retard important pour tous les paramètres, ont rejoint à 4 ans la courbe moyenne : la malnutrition intra-utérine semble ne les avoir que peu touchés.
 - . Les DH, partant avec un handicap supérieur, n'ont aucune tendance au rattrapage, même pour le périmètre crânien ; les deux groupes ont la même vitesse de croissance staturale, alors que pour pouvoir combler leur handicap, les DH devraient à un moment avoir une vitesse significativement plus élevée.

- . L'étude de l'âge osseux vient confirmer ces résultats : les DW ont un âge osseux normal et les DH accusent un retard significatif ; là encore ils paraissent pénalisés par rapport aux autres types de dysmatures envisagés.

Les retards que nous avons constaté, avec un recul maximum de 4 ans, ont-ils une chance d'être définitifs ?

Il est difficile de l'affirmer, mais la probabilité est grande lorsqu'il s'agit de retard de 2 DS ou plus. Ainsi, pour ROSSIER (215) "un retard marqué persistant à 3 ans rend peu probable un développement statural ultérieur normal" dans le cas des retards de croissance intra-utérins.

En définitive, en matière de dysmaturité, semble seule compter l'existence, dès la naissance, d'un retard global affectant non seulement le poids mais surtout la taille et le périmètre crânien. Que l'enfant soit ou non à terme, le pronostic paraît alors le même.

Il semble donc que la taille à la naissance permette d'isoler les dysmatures dont le retard de croissance intra-utérin a été sévère (parce que probablement plus durable) et qui, à 3-4 ans, n'ont absolument rien récupéré.

C'est pour eux qu'il y a lieu de redouter un retentissement définitif - sinon durable - sur la croissance somatique.

IV - PRONOSTIC SOMATIQUE DES NAISSANCES MULTIPLES

Nous n'avons pas voulu les mêler au groupe précédent de 64 dysmatures, car la gémellarité constitue, en matière de malnutrition intra-utérine, une étiologie bien particulière, et l'intérêt réside le plus souvent dans la comparaison avec le jumeau non dysmature.

A - Critères de sélection et présentation de notre groupe

- Nous ne disposons pour eux que des courbes de croissance pondérale intra-utérine, selon qu'il s'agit d'une gémellarité mono ou dichoriale (courbes de R.L. NAEYE de 1966, 178) ; l'absence de critère de dysmaturité staturale nous interdit le classement DH et DW.

Nous avons donc considéré comme dysmature tout jumeau ou triplé dont le poids se situait au-dessous du 10e percentile.

- En reprenant les dossiers d'hospitalisation de 1967, 1968 et 1969, nous avons trouvé 43 enfants dysmatures issus de grossesses gémellaires (ou plus) ; nous avons pu en revoir 16 ; ils représentent 13 gestations. Nous avons pu les comparer 8 fois avec le frère ou la soeur non dysmature. Ils se répartissent en 8 dysmatures prématurés et 8 dysmatures à terme.
- La répartition par âge gestationnel est la suivante :

A.G.	:	34	35	36	37	38	39	40
Nombre	:	1	2	3	2	2	4	2

- La répartition par poids de naissance :

	DP	DT
1500 g	5	1
1501-1750 g	1	3
1751-2000 g	2	3

- Poids de naissance par rapport au non dysmature (chiffre entre parenthèses)

930 - (1950 - 2200)	1680 - (2600)
1100 - (2100)	1700 - 1620
1200 - (1750)	1740 - 2200
1420 - (2420)	1800 - (2870)
1440 - 2000 - (2340)	1880 - (2450)
1460 - (2120)	1800 - 1900 décédé
	1960 - non connu

La différence pondérale avec le jumeau normal est pratiquement toujours supérieure ou égale à 25 %.

- La répartition par sexe est égale avec 8 garçons et 8 filles.

- Nous avons étudié la pathologie gravidique et néo-natale :

- . Une néphropathie gravidique a été notée 2 fois sur 13.
Il s'agissait alors de dysmatures prématurés et leur jumeau n'était pas dysmature.

- . La glycémie a été faite 12 fois sur 16 : une hypoglycémie a été mise en évidence 5 fois, chez des dysmatures prématurés.

La calcémie a été faite 12 fois sur 16, avec 2 hypocalcémies constatées chez des dysmatures prématurés.

- . Aucune souffrance cérébrale et pas de crises convulsives.

B - Développement somatique

Sur nos 16 enfants, 11 avaient été suivis régulièrement depuis leur sortie du service : ce nombre trop faible nous interdit une étude longitudinale comparative. La croissance sera simplement évaluée en âge réel à la date où l'enfant est revu, et surtout elle est comparée avec celle du jumeau non dysmature. Mais là encore, nous ne disposons que de 6 comparaisons entre jumeaux de poids de naissance discordant, ce qui limite la portée de nos constatations.

1 - LA TAILLE

- Dysmatures prématurés :

- . 2 sur 8 ont un retard statural supérieur à 1 déviation standard ; il s'agit d'enfants de 23 et 28 mois.
- . Il est intéressant de noter un retard par rapport au jumeau non dysmature ; si l'on retient comme significative une différence d'au moins 1 DS, on le trouve 4 fois, pour 6 comparaisons faites.

Le dysmature prématuré est donc sensiblement pénalisé par rapport à son jumeau normal (âge le plus avancé pour une paire où cette discordance existe : 38 mois).

- Dysmatures à terme :

- 3 sur 8 ont un retard supérieur à 1 DS : ces enfants ont 38 et 56 mois.
- Dans 2 paires où la comparaison a pu être faite, il n'y avait pas de discordance avec le non dysmature.

2 - LE PERIMETRE CRANIEN

- Dysmatures prématurés : 2 sur 8 ont un retard de plus de 1 DS (enfants de 36 et 39 mois) ; il ne s'agit pas des mêmes enfants que pour le retard statural.
- Dysmatures à terme : 4 sur 8 ont un retard de plus de 1 DS pour des enfants de 31, 38 et 56 mois.
- La comparaison avec le non dysmature a montré :
pour les DP : une discordance 3 fois sur 6, au détriment du dysmature (pour 2 sur 3 de ces enfants, il y avait aussi discordance staturale) ;
pour les DT : aucune discordance de 1 DS.

3 - LE POIDS

- Dysmatures prématurés : 4 retards supérieurs à 1 DS (dont les 2 enfants ayant déjà un retard statural, et 1 ayant aussi un retard de périmètre crânien). Il est plus intéressant de noter 4 fois sur 6 comparaisons, une discordance au profit du jumeau non dysmature (il s'agit des mêmes enfants que pour la discordance staturale).
- Dysmatures à terme : 2 retards pondéraux supérieurs à 1 DS.

4 - L'AGE OSSEUX

Il a été calculé par la méthode d'ACHESON pour 14 de nos 16 jumeaux dysmatures et pour 8 non dysmatures appariés aux précédents.

- 9 fois, il a été trouvé tout à fait normal pour l'âge réel.
- 5 retards ont été trouvés : 4 concernant des DT et 1 un DP ; 2 retards sont supérieurs à 1 DS (il s'agit par ailleurs d'enfants présentant un gros retard de taille).
- 8 jumeaux non dysmatures avaient un âge osseux concordant avec celui du dysmature.

Au total, cette étude est trop fragmentaire pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. Il nous est pourtant possible de dire que les effets de la malnutrition paraissent réels :

- Il est certain qu'existe encore, aux âges où nous avons revus nos jumeaux dysmatures, un retentissement sur la croissance. Nous avons en effet constaté 5 retards de taille, 6 retards de périmètre crânien et 6 retards de poids pour 16 enfants examinés (ces retards sont supérieurs à 1 déviation standard).

- L'existence d'une prématurité associée à la dysmaturité, joue certainement un rôle ; 6 DP ont pu être comparés avec leur jumeau non dysmature et 4 fois celui qui est dysmature est apparu pénalisé de 1 DS au moins pour la taille et le poids (3 fois seulement pour le périmètre crânien).

2 DT ont été comparés de la même façon à leur jumeau : leur croissance était devenue identique.

Ceci a d'autant plus de valeur que, pour chaque paire, il est possible de supposer que les enfants ont été élevés dans les mêmes conditions familiales et alimentaires (bien que d'importantes différences dans les relations affectives soient possibles).

V - ETUDE DU DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR ET AFFECTIF

Sur les 80 enfants dysmatures retenus pour notre travail, 74 enfants ont pu être examinés complètement sur le plan psycho-moteur, et ils se répartissent ainsi :

- . 62 naissances "uniques", dont 32 prématurés et 30 à terme,
- . 12 naissances multiples dont 2 couples de jumeaux où les deux sont dysmatures à terme, et 7 dont un seul jumeau est dysmature (5 prématurés et 2 à terme) ;
- 1 triplée, seule dysmature dans le groupe de triplés prématurés.

A - Conditions d'examen

La consultation a comporté :

- Un entretien avec l'accompagnateur de l'enfant (père, mère, nourrice) ayant pour but de préciser les conditions psychologiques de la grossesse, le développement de l'enfant, son comportement habituel et l'attitude éducative des parents. Ainsi, l'interrogatoire a-t-il cherché à préciser pour chaque enfant :
 - . L'âge du premier sourire, de la station assise, de la marche indépendante.
 - . L'apparition du langage : premier mot, première phrase, emploi du "je", troubles possibles.
 - . Les problèmes alimentaires.
 - . L'acquisition de la propreté.
 - . L'éventualité de troubles du sommeil.
- Un examen psychologique : l'enfant était vu seul ou avec un des parents, et le niveau de développement était apprécié au moyen de deux échelles de Tests appliquées par 2 psychologues (Melle CHEVALIER, Mme DIDAY) :
 - . Le Test de BRUNET-LEZINE, comportant pour chaque niveau d'âge 10 épreuves ou "items" ; 6 d'entre eux se rapportent aux performances observées par l'examineur, les 4 autres à des questions posées aux mères concernant le comportement de l'enfant. BRUNET et LEZINE ont subdivisé les épreuves en 4 catégories : domaine postural ou moteur (P), coordination (en particulier oculo-motrice) en rapport avec l'adaptation et la manipulation des objets, langage et relations sociales.

Ce test peut s'appliquer de 1 mois à 6 ans, avec un intérêt tout particulier de 1 mois à 30 mois. Le résultat est exprimé chiffré en "quotient de développement" (Q.D.).

- Le Test TERMAN-MERRILL (forme L) adpatation française de F. CESSELIN, comportant 6 épreuves variées à chaque âge. La différence d'avec le test précédent est qu'il s'agit là d'un test plus verbal (faisant souvent appel à des acquisitions scolaires) ; or, parole et intelligence peuvent ne pas suivre un développement parallèle. Ce test est applicable depuis l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge adulte ; il est étalonné par demi-années au-dessous de 5 ans, ce qui permet d'en augmenter la précision. Le résultat est exprimé chiffré en "quotient intellectuel" (Q.I.).

Ces deux Tests ne donnent qu'une valeur indicative (et non absolue) de la fonction intellectuelle de l'enfant examiné. Nos enfants n'ont bénéficié que d'un seul examen (à l'âge où ils ont été revus pour ce travail), méconnaissant le caractère "dynamique" des acquisitions.

Or, il est bien connu que le développement psycho-moteur du jeune enfant procède habituellement par "bonds et paliers". Il est ainsi difficile de tirer argument du résultat d'un seul examen, d'autant que certains facteurs peuvent l'influencer : émotivité de l'enfant qui est "inhibé" et ne coopère plus ; fatigue pour les plus jeunes car nos deux tests étaient appliqués successivement...

Une appréciation beaucoup plus exacte serait obtenue par une étude longitudinale, testant chaque enfant à un âge anniversaire, mais la réalisation pratique en est difficile.

B - Résultats obtenus

1 - Les conditions éducatives

Les enfants que nous étudions sont issus de milieux socio-économiques et culturels très hétérogènes et la valeur éducative du milieu familial a été jugée au cours de l'entretien avec la mère seule ou les deux parents.

Il est apparu ainsi 44 fois que les conditions éducatives étaient marquées de façon importante, soit par l'hyperprotection et l'anxiété (justifiées par le faible poids de naissance : l'enfant est né "fragile"), soit par une faiblesse et une démission parentale éducative.

Ces constatations obligent à considérer que le niveau psycho-moteur actuel de l'enfant examiné est sous la dépendance de nombreux facteurs autres que la malnutrition intra-utérine.

Ainsi, pour savoir si les perturbations trouvées sont à mettre sur le compte du seul retard de croissance intra-utérin, il aurait fallu étudier parallèlement un échantillon représentatif de la population générale.

2 - Les troubles du comportement

- De l'ensemble des comportements des dysmatures, les troubles les plus souvent rencontrés ont été les troubles de l'alimentation chez 51 enfants

(soit 68 %) comportant 39 "petits appétits", 12 anorexies psychogènes et de nombreuses difficultés des conduites alimentaires : biberons poursuivis longtemps, alimentation moulinée, non diversifiée. Le lien direct avec la "peur" de la mère de ne pas voir "grossir" son enfant déjà petit a pu être mis en évidence quelques fois, et existe sans doute fréquemment.

- La fréquence des autres troubles apparaît moins significative :

- . troubles du sommeil : 51 %
- . difficultés de langage : 38 %
- . instabilité et nervosité : 51 %

La fréquence de ces divers troubles est à interpréter en fonction de l'âge (enfants de 2 à 4 ans) et mériterait d'être comparée avec une population témoin de nouveau-nés de poids de naissance approprié à l'âge gestationnel. Il serait intéressant de revoir ces enfants régulièrement pour apprécier le caractère transitoire ou durable de ces perturbations.

3 - Le développement psycho-moteur

a) Résultats d'ensemble des tests

Pour les prématurés, nous n'avons tenu compte que du quotient intellectuel corrigé (261), c'est-à-dire non pas du Q.I. en relation avec l'âge légal mais avec cet âge diminué des semaines de prématuration.

Tous les enfants n'ont pu avoir les 2 tests, soit du fait de leur âge (TERMAN-MERRILL non appliqué au-dessous de 2 ans), soit du fait de la fatigue trop importante (l'attention ne pouvant être maintenue).

- . 58 enfants, soit près de 78 %, ont un résultat situé au-dessus de 90 à l'une des épreuves au moins.

Ceci nous permet de dire que la malnutrition intra-utérine ne paraît pas comporter un pronostic intellectuel très péjoratif.

- . 9 enfants ont un retard global de développement. Ils méritent une étude plus attentive de leurs antécédents néo-nataux. C'est ainsi qu'il existe pour 5 d'entre eux un support organique certain : 1 cas de souffrance cérébrale et 4 cas d'hypoglycémie sévère à rechutes.

Dans ces cas, la malnutrition n'a joué un rôle que par l'intermédiaire de ses complications précoces, surtout hypoglycémie, moins bien recherchée il y a quelques années. Il faut ajouter que sur ces 8 enfants présentant un retard mental sévère (Q.I. et/ou Q.D. inférieurs à 75) 2 ont une micro-céphalie, 1 une comitialité traitée, 1 une hémiparésie gauche, et 2 autres des signes discrets de spasticité des membres responsables de maladresse.

- . 7 fois, il a été impossible de déterminer le niveau mental de façon valable en raison de l'instabilité des enfants ou de l'importance des facteurs affectifs (anxiété, opposition...).

b) Comparaison entre les groupes de dysmatures

Pour plusieurs raisons, nous n'avons pas voulu faire une étude statistique comparée du quotient de développement et du quotient intellectuel moyen de chacun des groupes :

- . D'une part, Il est toujours délicat de raisonner sur le Q.I. "moyen" d'un groupe qui méconnaît la distribution réelle des résultats ;
- . D'autre part, nos groupes nous sont apparus trop petits du fait de l'impossibilité de déterminer un "chiffre" valable pour quelques uns (pour l'un des Tests ou pour les deux) et trop hétérogènes puisque nous n'avons pu établir des catégories socio-économiques.

Néanmoins, le développement psychique des dysmatures prématurés et des dysmatures nés à terme ne nous semble pas différer de façon significative. Un bilan cumulatif des quotients de développement obtenus dans chacun des groupes le confirme (FIGURE 10 A) (page suivante)

Par contre, la comparaison du développement des dysmatures uniquement pour le poids et des dysmatures pour le poids et la taille, toujours au moyen des courbes cumulatives, se fait au détriment du 2e groupe (FIGURE 10 B) : la distribution générale des quotients de développement se fait à un niveau nettement inférieur pour les dysmatures poids et taille.

Ceci nous paraît confirmer - comme pour le développement somatique - le plus mauvais pronostic de cette catégorie de dysmatures soumis à une malnutrition plus grave.

Enfin, 9 jumeaux ou triplés ont pu être examinés sur le plan psycho-moteur en même que l'enfant dysmature : le développement a été trouvé tout à fait comparable, même dans les cas de poids de naissance discordant. Toutefois, le jumeau dysmature était souvent jugé par ses parents plus nerveux et plus capricieux. Nous n'avons donc pas retrouvé, comme dans la littérature, un Q.D. ou un Q.I. plus faible chez le jumeau de plus petit poids de naissance, mais le nombre de nos comparaisons a été très insuffisant (5 fois).

4 - Les handicaps moteurs

Au moment où nos dysmatures ont été revus, l'examen clinique et neurologique a permis de retenir les handicaps suivants :

- Parmi le groupe des dysmatures prématurés :
 - . 6 enfants présentaient un strabisme (l'un avait eu une hémorragie méningée à la naissance).
 - . 1 enfant pesant 1.150 g à la naissance avait un syndrome de Little avec un quotient intellectuel normal ; aucun antécédent néo-natal n'avait été relevé en dehors de la grande prématuration.
 - . 1 enfant n'ayant pas présenté de souffrance néo-natale avait une hémiparésie gauche, associée à un retard mental.
 - . 1 enfant était atteint de comitialité associée à un strabisme et des réflexes ostéo-tendineux vifs. Il pesait 1.690 g à la naissance et avait souffert d'hypoglycémie néo-natale. Il existait un retard mental au moment de l'examen pour ce travail.
 - . 1 enfant de 1.400 g à la naissance était atteint de microcéphalie vraie avec retard psycho-moteur.

A : comparaison dysmatures à terme (DT), dysmatures prématurée (DP)
 B : comparaison dysmatures poids seul (DW), dysmatures poids-taille (DH)

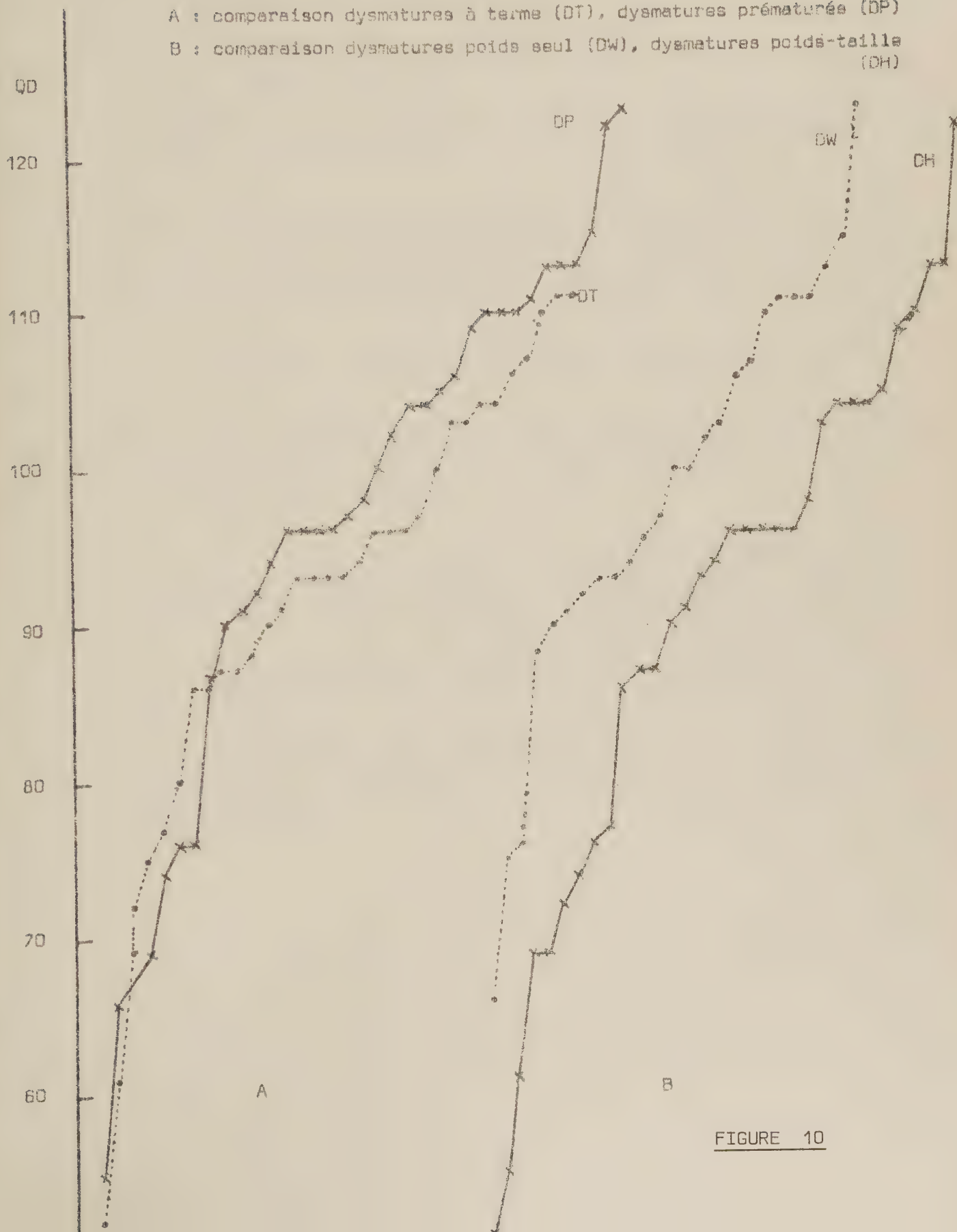


FIGURE 10

- . Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas d'un handicap, un enfant a été hospitalisé à l'âge de 3 ans 5 mois pour des crises convulsives répétées, relevant d'une hypoglycémie dont l'origine a été recherchée : cétogène.
- Parmi le groupe des dysmatures à terme :
 - . 4 enfants ont un strabisme au moment de l'examen.
 - . 1 enfant, n'ayant eu aucune pathologie néo-natale, est porteur d'une hémiplégie gauche.
 - . 2 enfants ont une microcéphalie nette, associée à un retard psychomoteur. Tous deux avaient eu des antécédents d'hypoglycémie néo-natale à rechutes.

Mentionnons à ce propos que pour BAUM et SEARLS (15), une microcéphalie ne constitue pas une séquelle obligatoirement péjorative tant chez les prématurés que chez les malnutris. Pour ces auteurs, la déformation du crâne, secondaire à la posture de la période néo-natale, pourrait à elle seule rendre compte de la microcéphalie que l'on peut retrouver à l'âge adulte chez d'ex-prématurés ou ex-dysmatures.

- . Enfin 1 enfant sans pathologie néo-natale présente une comitialité clinique et électrique ; son Q.I. est normal.

Notons que les retards psycho-moteurs dont nous faisons état ici, ont été pris en compte dans l'étude du développement psychomoteur, sauf pour 1 enfant pour lequel aucun chiffre n'avait pu être obtenu (au Q.I. ou Q.D.) mais où l'impression clinique était formelle.

Au total, 10 retards psycho-moteurs (dont 9 chiffrés) ont été retrouvés chez 80 dysmatures étudiés, soit une incidence de 12,5 % ; 5 de ces enfants avaient présenté une hypoglycémie certaine, généralement à rechutes ; 1 avait un tableau de souffrance cérébrale néo-natale.

Nous avons mentionné l'association de ce retard intellectuel 3 fois à une microcéphalie, 1 fois à une hémiparésie gauche, 1 fois à une comitialité et 2 fois à des signes mineurs de spasticité des membres.

Par ailleurs, 3 enfants avec quotient intellectuel normal présentent d'autres séquelles : une hémiplégie gauche, un Syndrome de Little, une comitialité. A l'exclusion des strabismes isolés, 13 dysmatures sur 80 conservent un handicap physique pur ou psycho-moteur, soit une proportion de 16,25 %.

=====

VI - CONCLUSIONS ET APPLICATIONS PRATIQUES DE NOTRE TRAVAIL

Malgré l'imperfection de notre méthodologie, dont nous aurons à discuter à nouveau, certains points méritent considération.

1 - APPLICATIONS OBSTETRIQUES

Nous avons vu dans l'étude de la mortalité des enfants malnutris in utero, la place majeure tenue par la mortinatalité. La fréquence de la mortalité in utero en cas d'hypotrophie foetale explique le regain d'intérêt que les obstétriciens ont porté à cette condition. Les objectifs sont les suivants :

- a) Il est capital d'assurer très précocement, au cours de la grossesse, un diagnostic de malnutrition foetale.

Ce diagnostic anté-natal est devenu possible par les techniques que nous avons exposées. Il est nécessaire de connaître l'âge gestationnel avec exactitude.

- b) Ce diagnostic affirmé, la grossesse doit être considérée "à haut risque".

Elle bénéficie alors d'une surveillance clinique particulière et de la mise en jeu des moyens de monitoring obstétrical permettant de dépister les cas de souffrance foetale chronique.

A ce propos, les dosages hormonaux peuvent apporter de grandes précisions tant sur l'état foetal que sur l'état placentaire (en particulier dosage du pregnandiol, de l'oestriol, de l'hormone lactogène placentaire ; rapport oestrone + oestradiol sur oestriol...). (HUNTER, 133)

Si ces signes de souffrance foetale existent, sera discutée l'opportunité d'interrompre la grossesse, le but étant de sauver un foetus viable. Or, la viabilité du foetus dépend étroitement de l'âge gestationnel, et plus précisément du risque de détresse respiratoire néo-natale. Des progrès considérables ont été faits dans l'appréciation de cet âge par des moyens exposés antérieurement, et de ce risque par l'estimation de la concentration en lipides et lécithine du liquide amniotique. (29).

Il sera nécessaire, en cas d'accouchement par voie basse, d'exercer une surveillance foetale attentive, tant sont grands les risques d'asphyxie intra-partum (hypoxie et acidose sont généralement la règle).

Une telle façon de procéder permet d'espérer une réduction du taux de mortinatalité par hypotrophie foetale.

- c) Les espérances futures de l'obstétrique résident dans une meilleure connaissance de la pathogénie de la malnutrition intra-utérine, c'est-à-dire des échanges materno-foetaux transplacentaires.

- Il faut d'abord rappeler la nécessité d'une prise de poids maternelle correcte en cours de grossesse, sans obliger à croire qu'il s'agit de choisir entre esthétique et poids à la naissance de la progéniture.
- Une action bénéfique avait été attendue de la perfusion de glucose et de substances énergétiques et vitaminiques ; en réalité, elle ne permet pas d'empêcher le ralentissement du développement foetal.

- D'autres auteurs pensent que dans l'avenir il sera possible d'améliorer médicalement la circulation utéro-placentaire, d'intervenir directement sur la qualité et la quantité des échanges entre mère et fœtus.

Ainsi, l'ambition de l'Obstétrique est actuellement de mieux dépister l'hypotrophie foetale pour prévenir le risque de mort par souffrance prolongée in utero, et dans le futur d'assurer une véritable thérapeutique prophylactique de la malnutrition intra-utérine.

2 - APPLICATIONS PEDIATRIQUES

- a) Il est indispensable de différencier prématurés vrais et retards de croissance intra-utérins.

- Aucune étude ne devrait envisager désormais globalement la pathologie néo-natale et le pronostic éloigné de tous les enfants de moins de 2.500 g. Les risques encourus en période néo-natale et les séquelles constatées à l'âge scolaire (ou ultérieurement) sont très différents, que l'on s'adresse à des prématurés ou à des hypotrophiques.
- Mais cette distinction n'est pas suffisante car de multiples étiologies conduisent au retard de croissance foetale. Il faut opposer et étudier séparément la malnutrition intra-utérine - en rapport avec une altération organique ou fonctionnelle du placenta - et les étiologies infectieuses, chromosomiques et géniques.

La toxémie gravidique est la cause la plus communément reconnue de la malnutrition foetale ; mais toute toxémie ne conduit pas obligatoirement à cette malnutrition. Dans un nombre important de cas d'hypotrophie foetale, aucune cause ne peut être "démontrée" ; l'hypothèse reste qu'il s'agit d'une perturbation des échanges nutritionnels mère-foetus, mais aucune technique ne permet d'apprécier pour le moment la qualité de ces échanges.

L'étude microscopique du placenta devrait être systématiquement pratiquée à la naissance d'un hypotrophique, bien que les lésions placentaires ne rendent pas compte de la totalité des cas de malnutrition foetale.

- b) Cette distinction implique l'estimation correcte de l'âge gestationnel.

A ce propos, la date des dernières règles, même connue avec précision, doit être systématiquement mise en doute et confrontée au résultat fourni par la méthode mixte examen neurologique/caractéristiques physico-externes, qui donne la meilleure précision.

Cette étape accomplie, il faut se référer aux courbes de développement intra-utérin dans les conditions que nous avons précisées. Certes, il est indispensable d'utiliser des courbes établies à partir de la population nationale, mais il ne faut pas publier la limite d'incertitude irréductible de l'âge gestationnel (c'est-à-dire une approximation de 2 à 3 semaines). Ceci rend souhaitable une limite assez basse du retard de croissance foetale, c'est-à-dire sur les courbes françaises (154) le 5e percentile (correspondant au 8e-9e de LUBCHENCO).

Ainsi, même en cas d'erreur par excès pour l'âge gestationnel, l'enfant étiqueté "dysmature" a le maximum de certitude de l'être réellement.

c) Il est capital de prévenir efficacement la pathologie néo-natale

- Nous ne parlerons pas des techniques actuelles de traitement des détresses respiratoires qui ne sont pas particulières à l'hypotrophique.
- Les études expérimentales et humaines ont montré que la période vulnérable de la croissance cérébrale était tout autant post-natale que prénatale. Il est donc capital d'éviter qu'une malnutrition post-natale vienne ajouter ses effets à la malnutrition intra-utérine.
- Nous avons vu l'extrême fréquence de l'hypoglycémie chez les malnutris et par ailleurs les conséquences cérébrales lointaines d'une telle hypoglycémie sont affirmées.

Chez nos 80 dysmatures, sur 10 retards intellectuels constatés à l'âge de 2 ans à 3 ans et demi (9 seulement ont été chiffrés en terme de Q.I. ou Q.D.), il existait 5 fois une hypoglycémie néo-natale, généralement prolongée et sévère.

Il est permis de penser qu'en dépistant et traitant précocement une telle hypoglycémie, nous limiterons la possibilité de séquelles intellectuelles à la dysmaturité.

Pour éviter ces deux éventualités, malnutrition et hypoglycémie, il est indispensable d'apporter rapidement une nourriture suffisante (quantitativement et caloriquement) et un apport glucosé complémentaire par voie parentérale. Les besoins énergétiques de l'enfant malnutri (55 à 60 Kcal par 24 heures) sont supérieurs à ceux du prématuré vrai de même poids (35 Kcal par 24 h) du fait de leur hypermétabolisme, de leur plus grande activité musculaire (enfant souvent "agité"), de leurs faibles réserves glycogéniques et lipidiques.

D'où la nécessité :

- De débiter l'alimentation très précocement (2-~~187~~-189)

entre la 2^e et la 6^e heures de vie. Dès 1968, RABOR et coll. (208) ont montré l'avantage d'une alimentation précoce : sur 28 enfants avec malnutrition foetale, 13 pesaient plus de 2.040 g et leurs glycémies étaient comparables, qu'ils soient ou non alimentés précocement ; par contre, 15 pesaient moins de 2.040 g, et 3 enfants sur 9 parmi ceux qui furent alimentés tardivement présentèrent une hypoglycémie symptomatique (les 6 nourris précocement eurent une glycémie stable).

La différence de comportement en fonction du poids de naissance s'explique par la sévérité plus grande de la malnutrition lorsque ce poids est inférieur à 2.040 g. Il semble cependant que cet optimisme soit exagéré, et que la seule alimentation précoce ne supprime pas la possibilité d'une hypoglycémie : néanmoins, il est permis d'en attendre une diminution de fréquence et sévérité.

- D'apporter un supplément glucosé intra-veineux à 10 %,

pendant les 5 à 8 premiers jours de vie, voire même un mélange de sérum glucosé à 10 et 30 %.

L'apport glucosé total doit être de 8 g / kg / 24 heures ; pour certains même, 12 à 15 g / kg / 24 h, ce qui en pratique ne nous a pas paru meilleur.

Cette perfusion de glucose ne dispense pas de l'alimentation précoce (lait féminin, puis adjonction rapide de lait artificiel ou lait artificiel seul, selon le poids de naissance) : seule cette association permettra un apport calorique suffisant.

Ainsi, plusieurs schémas d'alimentation de l'enfant malnutri ont été proposés [99] ; la plupart d'entre eux commencent par un apport quantitatif de 60 à 70 ml/kg le 1er jour (sous forme mixte : per os et intra-veineux) pour atteindre 150 à 170 ml/kg au 5e jour. Qualitativement, il faut apporter 50 à 60 Kcal/24 h le premier jour, et atteindre au 15e jour environ l'apport quotidien optima : 110 à 140 Kcal.

S'il est certain que de telles mesures sont à prendre devant un enfant malnutri, il n'est pas possible de dire quel sera le changement observé en terme de pronostic somatique (croissance) et mental. Il faudrait suivre longitudinalement des enfants malnutris nourris de cette façon et n'ayant pas présenté d'hypoglycémie, pour voir s'il persiste néanmoins un retard de croissance et des séquelles psycho-motrices, imputables alors à la malnutrition in utero. Les 80 enfants de notre enquête n'ont pas été alimentés à la naissance selon cette méthode.

Notons enfin, comme cela a déjà été fait en cas de malnutrition post-natale (MONCKEBERG et coll, 174) des essais récents de traitement de retards de croissance intra-utérins par l'hormone de croissance, mais il est trop tôt pour juger de l'opportunité et de l'efficacité de cette thérapeutique.

3 - PRONOSTIC DE LA MALNUTRITION

Nous avons vu ce qu'il était dans la littérature, avec ses contradictions.

A/ L'étude que nous apportons n'a pas la prétention de trancher définitivement le problème.

Notre travail n'échappe pas, en effet, à certaines critiques :

- Le manque de recul : trois années de naissance sont envisagées et si l'analyse est bien longitudinale, le nombre d'enfants revus à l'âge de 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans n'est pas le même ; à 4 ans, l'effectif de chaque groupe devient faible et la valeur statistique en est diminuée.
- L'absence d'échantillon de prématurés vrais pour établir une comparaison. Cependant, dans la Thèse de M. FAU (104) est analysé le pronostic somatique de prématurés nés en 1967 et 1968 (définis selon l'O.M.S., c'est-à-dire comportant les hypotrophies foetales). A l'âge de 1 an, 338 enfants ont été revus (dont 123 dysmatures) : 37 conservent un retard de croissance (soit 10,9 %) ; à 2 ans, 96 enfants sont revus et 12 ont encore un retard (soit 12,5 %). Il s'agit de retards d'au moins 2 DS par rapport à la moyenne. Ainsi, un grand nombre d'enfants de moins de 2.500 g à la naissance avaient déjà rattrapé leur retard staturo-pondéral au cours de leur première année (89 %).

Ceci permet de faire une comparaison avec nos 80 malnutris. Il semble bien que les prématurés vrais aient un meilleur pronostic de croissance.

Par ailleurs, nous avons fait nos comparaisons en âge corrigé c'est-à-dire en ramenant la date de naissance des prématurés au terme théorique de 40-41 semaines. Ceci nous autorise la comparaison avec les courbes établies pour les nouveau-nés à terme.

- L'impossibilité de contrôler les facteurs post-nataux susceptibles de jouer un rôle sur le développement somatique et intellectuel : influence des conditions socio-économiques, de l'environnement affectif, de l'alimentation après la sortie du Service. Dans ces conditions, il nous est difficile d'affirmer que les retards somatiques et psychomoteurs constatés relèvent de la seule malnutrition intra-utérine.

Leurs intrications avec la nutrition post-natale sont obligatoires ; nous avons vu en effet le nombre important de "petits appétits" et anorexies vraies dont le rôle sur la croissance n'est peut-être pas négligeable.

Ainsi, pour résoudre le problème de l'existence ou non de séquelles somatiques et cérébrales à la malnutrition foetale, faudrait-il une étude longitudinale menée jusqu'à la puberté (pour juger d'effets définitifs sur la croissance, et aussi d'effets intellectuels révélés au cours de la scolarisation), à partir d'enfants recrutés dans un milieu socio-économique homogène, appariés et comparés à des prématurés vrais et nouveau-nés à terme de poids correct. Nous pensons néanmoins apporter une petite contribution à ce problème.

B/ Notre contribution

a) Les conséquences somatiques sont certaines

Si l'on ne considère que les naissances "uniques", 63 enfants ont été revus (de 2 à 4 ans) : 6 sur 63 ont un retard de taille supérieur à 2 DS (9,5 %) ; 13 sur 63 ont un retard de même gravité du périmètre crânien (20,6 %) ; 8 sur 63 ont un retard pondéral de 2 DS (11 %).

Ainsi, c'est le périmètre crânien qui paraît être le plus touché.

b) La majorité des malnutris in utero ont un développement mental correct.

c) Il est capital de distinguer dès la naissance 2 types de dysmatures :

- Nous avons voulu, comme dans la littérature, comparer dysmatures prématurés et dysmatures à terme. Notre étude dynamique de la croissance nous a conduit à penser que cette comparaison n'avait que peu d'importance.

En effet, dysmatures à terme et dysmatures prématurés évoluent sensiblement de la même façon pour leurs paramètres somatiques (avec un léger avantage jusqu'à 2 ans 1/2 pour les dysmatures prématurés) et, semble-t-il ont un développement psycho-moteur comparable. Ceci ne nous surprend pas : la grande prématuration est rarement associée à une malnutrition et la plupart de nos dysmatures se situent entre 36 et 40 semaines.

- À contre, ils nous est apparu capital de commencer notre étude à partir du fait clinique certain qu'il existe 2 aspects de retards de croissance intra-utérins : l'un avec taille conservée, l'autre avec taille retardée (inférieure au 10e percentile).

A la suite de WIGGLESWORTH (270), de nombreux auteurs ont voulu faire correspondre 2 étiologies différentes à ces aspects :

taille normale = malnutrition intra-utérine isolée,

taille réduite = étiologie "hypoplastique" (infectieuse, génétique...).

Cette assimilation est erronée : nous n'avons sélectionné que des enfants répondant aux critères de la malnutrition foetale isolée, et dans ces conditions, sur 64 enfants issus de grossesses "uniques", nous avons trouvé 37 enfants avec une taille inférieure au 10e percentile (DH) et 27 avec une taille normale (DW). Les malnutris dont la taille a été touchée in utero ont généralement un périmètre crânien inférieur au 10e percentile.

Si GRUENWALD (127) avait émis l'hypothèse qu'une taille inférieure au 10e percentile correspondait à une malnutrition plus sévère et/ou plus prolongée, aucune étude de la littérature n'a envisagé l'étude prospective et longitudinale de l'avenir somatique et mental de cette catégorie de malnutris in utero.

Nous l'avons fait dans ce travail, et avons pu montrer que les malnutris à taille inférieure au 10e percentile (DH) avaient un développement très particulier : ils présentent et conservent un retard statural, pondéral et céphalique caractéristique ; leur vitesse de croissance ne montre aucune tendance au rattrapage ; leur âge osseux est retardé ; leur quotient de développement apparaît globalement inférieur à celui des malnutris de taille normale à la naissance (FIGURE 10). Notre recul est insuffisant pour affirmer qu'il s'agit de conséquences définitives.

Ainsi, la taille à la naissance, et le périmètre crânien (paramètre évoluant généralement avec la taille) nous paraît capitale en cas de malnutrition intra-utérine.

Elle conditionne le pronostic :

- somatique : lorsqu'elle est inférieure au 10e percentile, il faut s'attendre à un retard de croissance prolongé, affectant tous les paramètres somatiques.

Il nous paraît particulièrement péjoratif que le périmètre crânien n'ait aucune tendance au rattrapage (au contraire) jusqu'à l'âge de 2 ans et demi où nous avons pu l'étudier longitudinalement.

- . mais peut-être aussi mental : si les enfants nés avec une taille inférieure au 10e percentile ont en général des quotients de développement situés "dans la normale", ils sont cependant inférieurs à ceux des enfants de taille normale.

Ceci laisse supposer une certaine inaptitude psycho-motrice, du type de celle qui a été trouvée dans les études de malnutrition post-natale.

Nous sommes prêts à penser qu'en matière de malnutrition intra-utérine, seuls la taille à la naissance et le périmètre crânien importent.

Les enfants dont le retard de croissance intra-utérin a été global et harmonieux doivent être suivis sur le plan somatique et mental avec une particulière attention (les études de LARROCHE ont montré que le cerveau avait alors un poids inférieur à celui attendu pour l'âge gestationnel).

Seules, des études plus prolongées pourront nous apprendre s'il faut faire des réserves sur leur taille définitive et leurs capacités mentales.

=====

C O N C L U S I O N S

- 1 - La DYSMATURITE peut se définir ainsi : est dysmature tout nouveau-né, quel que soit son âge gestationnel (et à condition que celui-ci puisse être établi avec certitude), dont le poids (et non obligatoirement la taille) se situe au-dessous du 10e percentile ou au-dessus du 90e percentile des courbes de développement intra-utérin.

- 2 - Parmi ces dysmatures, ceux dont le poids est inférieur au 10e percentile, sont désignés sous le nom de RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN. Cette condition répond à des étiologies disparates qu'il est logique d'opposer en 2 groupes :
 - 1 groupe dit "hypoplastique" (SILVERMAN) pour lequel la croissance intra-utérine est retardée par des raisons foetales propres intrinsèques, indépendamment de l'environnement utérin ;
 - 1 groupe dit "malnutri", le plus important numériquement : des altérations organiques ou fonctionnelles du placenta sont alors responsables d'une malnutrition d'un fœtus constitutionnellement normal.

- 3 - Le pronostic de cette malnutrition intra-utérine est analysé pour 80 enfants nés en 1967, 1968 et 1969 ; 64 naissances "uniques" et 16 multiples. Il existe parmi ces enfants nés prématurés ou à terme, une proportion anormalement élevée de retards de croissance (particulièrement pour la taille et le périmètre crânien), du moins à l'âge où ils ont été revus, soit de 2 ans à 4 ans 6 mois.

Par contre, au même âge, le développement intellectuel, apprécié en termes de Q.D. ou de Q.I., nous est apparu globalement satisfaisant.

Nous avons cependant 10 retards mentaux ; mais la malnutrition, pour 6 d'entre eux, ne peut être tenue pour seule responsable.

L'hypoglycémie néo-natale associée constitue un facteur aggravant, sinon déterminant.

- 4 - Les enfants nés malnutris ne constituent pas un groupe homogène, comme il est particulièrement net dans notre échantillon :
 - certains ont une taille normale à la naissance et se présentent cliniquement comme des "grands et maigres" ;
 - d'autres ont une taille, et généralement un périmètre crânien, inférieurs au 10e percentile ; ils ne se distinguent pas cliniquement des prématurés vrais puisque leur retard est harmonieux. Ils n'appartiennent cependant pas au groupe "hypoplastique".

Il apparaît que le groupe des malnutris à taille inférieure au 10e percentile a un comportement très particulier :

- d'une part, ils conservent un retard pondéral, statural et céphalique, sans amorce de phénomène de rattrapage et avec une maturation osseuse généralement retardée, pour cette seule catégorie de retards de croissance intra-utérins ;
 - d'autre part, la répartition des quotients de développement de ces enfants est moins bonne que celle des malnutris dont la taille a été préservée in utero.
- 5 - Ainsi, en matière de malnutrition intra-utérine, la TAILLE à la naissance (et le périmètre crânien qui suit généralement ce paramètre), constitue l'élément essentiel du pronostic somatique et mental qui doit être réservé : des séquelles durables, nous le démontrons, sinon définitives (nanisme intra-utérin vrai) sont possibles.

=====

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest :

Professeur F. TOLOT

Le Président de la thèse :

Professeur M. JEUNE

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 7 Juin 1972

Le Président de l'Université Claude-Bernard
Pour le Président, le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination des
Etudes médicales,

Professeur R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALSTATT, L. : Transplacental hyponatremia in the newborn infant.
J. Pediat. 66 : 985-988, 1965.
- 2 - AMIEL-TISON, Cl. : Neurological evaluation of the maturity of newborn infants.
Arch. Dis. Childh. 43 : 89-93, 1968.
- 3 - AMIEL-TISON, Cl., GROSSI, S.P., HENRION, R. et VARANGOT, J. :
Hypotrophie foetale et hypoglycémie néo-natale.
Arch. Franç. Pediat. 29 : 135-147, 1972.
- 4 - ANDERSON, A.B.M. and GRIFFITHS, A.D. : Estimation of duration of gestation
by amniotic fluid cytology.
J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth. 75 : 300-301, 1968.
- 5 - ARMENDARES, S. : Chromosome abnormalities in severe protein caloric malnu-
trition. Nature : 232 : 271-273, 1971.
- 6 - BABSON, S.G., KANGAS, J., YOUNG, N., and BRAMHALL, J.L. :
Growth and development of twins of dissimilar size at birth.
Pediatrics 33 : 327-333, 1964.
- 7 - BABSON, S.G. and KANGAS, J. : Preschool intelligence of undersized term infants.
Amer. J. Dis. Child. 117 : 553-557, 1969.
- 8 - BABSON, S.G. : Growth of low birth weight infants.
J. Pediat., 77 : 11-18, 1970.
- 9 - BABSON, S.G., BEHRMAN, R.E. and LESSEL, R. : Fetal Growth : Liveborn birth
weights for gestational age of white middle class infants.
Pediatrics 45 : 937-944, 1970.
- 10 - BAIRD, D. : The contribution of obstetrical factors to serious physical and
mental handicap in children.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 66 : 743-747, 1959.
- 11 - BARKER, D.I.P. : Low intelligence : its relation to length of gestation and
rate of foetal growth.
Brit. J. prev. soc. Med., 20 : 58-66, 1966.
- 12 - BATTAGLIA, F.C., FRAZIER, T.M. and HELLEGERS, A.E. :
Birth weight, gestational age and pregnancy outcome, with special
reference to high birth weight-low gestational age infant.
Pediatrics, 37 : 417-422, 1966.
- 13 - BATTAGLIA, F.C. and LUBCHENCO, L.O. : A practical classification of newborn in-
fants by birth weight and gestational age.
J. Pediat., 71 : 159-163, 1967.
- 14 - BATTAGLIA, F.C. : Intra-uterine growth retardation.
Amer. J. Obstet. Gynec., 106 : 1103-1114, 1970.

- 15 - BAUM, J.D. and SEARLS, D. : Head shape and size of pre-term low-birth-weight infants.
Develop. Med. Child. Neurol., 13 : 576-581, 1971.
- 16 - BAZSO, J. : Le retard de croissance intra-utérin et ses causes.
Gynec. Pratique N° 4 : 293-305, 1966.
- 17 - BAZSO, J. : A comparison of normal foetal growth and its variation by the birth weight percentiles from different populations.
Biol. Neonat., 14 : 80-89, 1969.
- 18 - BEARGIE, R.A., JAMES, V.L. and GREENE, J.W. :
Growth and development of Small-for-dates Newborns.
Pediatric Clinics of North America (SAUNDERS Company)
17 : (N° 1) 159-167, 1970.
- 19 - BEAUDRY, P.H. and SUTHERLAND, J.M. :
Birth weights of infants of toxemic mothers.
J. Pediat., 56 : 505-509, 1960.
- 20 - BEHRMAN, R.E., BABSON, G.S. and LESSEL, R. : Fetal and neonatal mortality in white middle class infants. Mortality risks by gestational age and weights.
Amer. J. Dis. Child., 121 : 486-489, 1971.
- 21 - BEHRMAN, R.E. : In utero disease and the newborn infant.
Adv. Pediat. 17 : 13-55, 1970.
- 22 - BENTREM, G.C., PERKINS, P. and VAXMAN, B. :
Newer methods of evaluating fetal maturity.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106 : 917-919, 1970.
- 23 - BERG, B.J. van den and YERUSHALMY, J. : The relationship of the rate of intra-uterine growth of low birth weight to mortality, morbidity and congenital anomalies.
J. Pediat., 69 : 531-545, 1966.
- 24 - BERG. B.J. van den : Morbidity of low birth weight and/or preterm children compared to that of the "mature". I/ Methodological consideration and findings for the first two years of life.
Pediatrics, 42 : 590-597, 1968.
- 25 - BERGNER, L. and SUSSER, M.W. : Low birth weight and prenatal nutrition : an interpretative review.
Pediatrics, 46 : 946-966, 1970.
- 26 - BERGSTRAND, D.G., KARLSSON, B.W., LINDBERG, T. and EKELUND, H. :
Alpha-foetoprotein, albumin and total protein in serum from pre-term and term infants and small for gestational age infants.
Acta paediat. Scand. 61 : 128-132, 1972.
- 27 - BERGSTROM, A.L., GUNTHER, M.B., OLOW, I. and SODERLING, B. :
Prematurity and pseudoprematurity. Studies of the developmental age in underweight newborns.
Acta Paediat. Scand. 44 : 519-526, 1955.
- 28 - BETHENOD, M., NIVELON, J.L., COTTE, M.F., BADINAND, P., MAMELLE, N. et PAPILLON, D. : Thrombocytopénies néo-natales.
Pédiatrie 24 : 937-950, 1969.

- 29 - BHAGWANANI, S.G., FAHMY, D. and TURNBULL, A.C. : Prediction of neonatal respiratory distress by estimation of amniotic-fluid lecithin.
Lancet 1 (7743) 159-162, 1972.
- 30 - BHAKOO, D.N. and SCOPES, J.W. : Weight minus extracellular fluid as metabolic reference standard in newborn baby.
Arch. Dis. Childh., 46 : 483-489, 1971.
- 31 - BISHOP, E.H. and CORSON, S. : Estimation of fetal maturity by cytologic examination of amniotic fluid.
Amer. J. Obstet. Gynec. 102 : 645-661, 1968.
- 32 - BLACK, J.: Low birth weight dwarfism.
Arch. Dis. Childh. 36 : 633-644, 1961.
- 32 - BLAIM, A., JANUS-KUKULSKA, A., LIS, B., ZAWIRSKA, B. and ZDZIENNICKA, J. bis
Developmental disturbances in low birth weight children.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
17 : 45-47, 1971.
- 33 - BLOM, S. and FINNSTROM, O. : Motor conduction velocities in newborn infants of various gestational age.
Acta Paediat. Scand. 57 : 377-384, 1968.
- 34 - BLUM, D., DODION, J., LOEB, H., WILKIN, P. and HUBINONT, P.O. :
Studies of hypoglycemia in small for dates newborns.
Arch. Dis. Childh. 44 : 304-309, 1969.
- 35 - BOWEN, M. and HEPNER, R. : Placental insufficiency and growth.
Amer. J. Dis. Child. 98 : 567-568, 1959.
- 36 - BRANDT, I. : Assessment of post-menstrual age and post-natal growth pre-term infants.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
15 : 29-36, 1971.
- 37 - BRODY, S.: Further studies on the reliability of a new method for the determination of the duration of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 67 : 819-826, 1960.
- 38 - BRODY, S.: The variation of the cord haemoglobin level. (Studies on total, foetal and adult haemoglobin in relation to foetal development).
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 67 : 672-677, 1960.
- 39 - BROSENS, I. and GORDON, H.J. : The estimation of foetal maturity by cytological examination of liquor amni.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 73 : 88-90, 1966.
- 40 - BROSENS, I., GORDON, H. and BAERT, A. : Prediction of foetal maturity with combined cytological and radiological methods.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth, 76 : 20-26, 1969.
- 41 - BURNEY (Mac) R.D. : Undernourished full term infant : case report :
Western J. Surg. 55 : 363, 1947 (non consulté).

- 42 - BUTLER, N. : Perinatal effects of deficient intra-uterine growth.
Arch. Dis. Childh. 37 : 451 (abstract) 1962.
- 43 - BUTLER, N. : The problem of low birth weight and early delivery.
J. Obstet. Gynaec. Brit Cwlth 72 : 1001-1003, 1965.
- 44 - BUTLER, N.R. and ALBERMAN, E.D. : Perinatal problems.
The second report of the 1958 British perinatal mortality survey.
(Livingstone, Edinburgh and London, 1969).
- 45 - CABAK, V. and NAJDANVIC, R. : Effect of undernutrition in early life on physical and mental development.
Arch. Dis. Childh. 40 : 532-534, 1965.
- 46 - CAMPBELL, S. : An improved method of fetal cephalometry by ultrasound.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75 : 568-576, 1968.
- 47 - CAMPBELL, S. : The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 603-609, 1969.
- 48 - CAMPBELL, S. and DEWHURST, C.J. : Diagnosis of the small for dates fetus by serial ultrasonic cephalometry.
Lancet 2 : 1002-1006, 1971.
- 49 - CASAER, P. and AKIYAMA, Y : The estimation of the post-menstrual age : A comprehensive review.
Develop. Med. Child. Neurol. 12 : 697-729, 1970.
- 50 - CASSADY, G. : Bromide space studies in infants of low birth weight.
Pediat. Res. 4 : 14-24, 1970.
- 51 - CASSADY, G. : Body composition in intra-uterine growth retardation.
Pediatric Clinics of North America (Saunders Company)
17 : (N° 1) 79-99, 1970.
- 52 - CHANCE, G.W. and BOWER, B.D. : Hypoglycemia and temporary hyperglycemia in infants of low birth weight for maturity.
Arch. Dis. Childh. 41 : 279-285, 1966.
- 53 - CHASE, H.P., DORSEY, J. and Mc KHANN, G.M. :
The effect of malnutrition on the synthesis of a myelin lipid.
Pediatrics, 40 : 551-559, 1967.
- 54 - CHASE, H.P., LINDSLEY, W.F.B. and O'BRIEN, D. :
Undernutrition and cerebellar development.
Nature 221 : 554-555, 1969.
- 55 - CHASE, H.P. and MARTIN, H.P. : Undernutrition and child development.
New Engl. J. Med. 282 : 933-939, 1970.
- 56 - CHASE, H.P. and O'BRIEN, D. : Effect of excess phenylalanine and of other aminoacids on brain development in the infant rat.
Pediat. Res. 4 : 96-102, 1970.

- 57 - CHASE, H.P., DABIERE, C.S., WELCH, N.N. and O'BRIEN, D. :
Intra-uterine undernutrition and brain development.
Pediatrics, 47 : 491-500, 1971.
- 58 - CHEEK, D.B. and COOKE, R.E. : Growth and growth retardation.
Ann. Rev. Med. 15 : 357-382, 1964.
- 59 - CHEEK, D.B., GRAYSTONE, J.E. and READ, M.S. :
Cellular growth, nutrition and development.
Pediatrics, 45 : 315-334, 1970.
- 60 - CHEN, A.T.L., SERGOVICH, F.R., Mc KIM, J.S., BARR, M.L. and GRUBER, D.
Chromosome studies in full-term low birth weight, mentally
retarded patients.
J. Pediat. 76 : 393-398, 1970.
- 61 - CHURCHILL, J.A. : Relationship between intelligence and birth weight in
twins.
Neurology, 15 : 341-347, 1965.
- 62 - CHURCHILL, J.A. and CALDWELL, J.F. : Birth weight and intelligence.
Obstet. and Gynec. 28 : 425-429, 1966.
- 63 - CLIFFORD, S.H. : Postmaturity with placental dysfunction.
(Clinical syndrome and pathologic findings).
J. Pediat. 44 : 1-13, 1954.
- 64 - COHEN, J. et GRALL, F. : L'hypotrophie foetale.
Rev. Prat. Paris, 18 : 3027-3041, 1970.
- 65 - COLLINS, E. and TURNER, G. : The importance of the "small for dates"
baby to the problem of mental retardation.
Med. J. Aust. 2 : 313-315, 1971.
- 66 - COLMAN, H.I. and RIENZO, J. : The small term baby.
Obstet. and Gynec. 19 : 87-91, 1962.
- 67 - COMSTOCK, G.W., SHAH, F.R., MEYER, M.B. and ABBEY, H. : Low birth weight
and neonatal mortality rate related to maternal smoking and
socioeconomic status.
Amer. J. Obstet. Gynec. 111 : 53-59, 1971.
- 68 - CORNBATH, M., ODELL, G.B. and LEVIN, E.Y. : Symptomatic neonatal hypo-
glycemia associated with toxemia of pregnancy.
J. Pediat. 55 : 545-562, 1959.
- 69 - CRAVIOTO, J., DELICARDIE, E.R. and BIRCH, H.G. : Nutrition, growth and
neurointegrative development : an experimental and ecologic
study.
Pediatrics, 38 : 319-372, 1966 (Suppl.).
- 70 - CRAVIOTO, J. and DELICARDIE, E.R. : Nutrition, growth and development.
Mental performance in school age children (findings after
recovery from early severe malnutrition)
Amer. J. Dis. Child. 120 : 404-410, 1970.

- 71 - CROALL, J. and GRECH, P. : Radiological maturity of the small for dates fetus.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77 : 802-807, 1970.
- 72 - DANN, M., LEVINE, S.P. and NEW, E.V. :
A long term follow-up study of small premature infants.
Pediatrics, 33 : 945-955, 1964.
- 73 - DAVIES, P. and DAVIS, J.P. :
Very low birth weight and subsequent head growth.
Lancet 2 : 1216-1219, 1970.
- 74 - DAVISON, A.N. and DOBBING, J. : Myelination as a vulnerable period in brain development.
Brit. Med. Bull. 22 : 40-44, 1966.
- 75 - DAWKINS, M. The biology of prematurity.
Develop. Med. Child. Neurol. 7 : 74-75, 1965.
- 76 - DOBBING, J. : Nutrition, growth and development. Undernutrition and the developing brain. (The relevance of animal models to the human problem).
Amer. J. Dis. Child. 120 : 411-415, 1970.
- 77 - DOBBING, J. and SANDS, J. : Timing of neuroblast multiplication in developing human brain.
Nature, 226 : 639-640, 1970.
- 78 - DONALD (Mac) A. : Cerebral palsy in children of very low birth weight.
Arch. Dis. Childh. 38 : 574-588, 1963.
- 79 - DONALD (Mac) A. : Children of very low birth weight. (A survey of 1.128 children with a birth weight of 4 lb (1.800 g) or less.)
M.E.I.U. Research Monograph N° 1, p 1 à 121, 1967.
Published by the spastics Society Medical Education and Information Unit. (Printed in England, Soutwick, Sussex).
- 80 - DREYFUS-BRISAC, C., FLESCHER, J. et PLASSART, E. : l'E.E.G., critère d'âge conceptionnel du nouveau-né à terme et prématuré.
Biol. Neonat. 4 : 154-173, 1962.
- 81 - DREYFUS-BRISAC, C. et MINKOWSKI, A. : Maturation électroencéphalographique et trop faible poids de naissance.
Rev. Neurol. 119 : 299-301, 1968.
- 82 - DREYFUS-BRISAC, C. : Maturation électroencéphalographique et âge conceptionnel.
Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris) 327-335, 1970.
- 83 - DRILLIEN, C.M. : The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight.
Pediatrics, 27 : 452-464, 1961.

- 84 - DRILLIEN, C.M. : The growth and development of the prematurely born infant : a) Chap. 1 : 1-16 : What are premature ?
b) Chap. 5 : 56-95 : Physical development.
c) Chap. 8 : 177-230 : Mental development.
d) Chap. 10 : 281-316 : Babies of very low birth weight.
(Livingstone, Edinburgh and London, 1964).
- 85 - DRILLIEN, C.M. : The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight.
Pediatrics, 39 : 238-247, 1967.
- 86 - DRILLIEN, C.M. : Classification of newborn infants by weight and gestation.
Develop. Med Child. Neurol. 10 : 667-670, 1968.
- 87 - DRILLIEN, C.M. : The small for date infant : etiology and prognosis.
Pediatric Clinics of North America (Saunders Company)
17 : (N° 1) 9-24, 1970.
- 88 : DRILLIEN, C.M. : Intellectual sequelae of "Fetal malnutrition".
In Fetal growth and Development, Part VI : Post-natal sequelae of intrauterine disease, Ch. 22, 271-283, 1970.
Mc Graw Hill Book Company, New-York.
- 89 - DRILLIEN, C.M. : Prognosis of infants of very low birth weight.
Lancet, 1 : 696-697; 1971.
- 90 - DUBOWITZ, V., WHITTAKER, G.F., BROWN, B.H. and ROBINSON, A. : Nerve conduction velocity : an index of neurological maturity of the newborn infant.
Develop. Med. Child. Neurol. 10 : 741-749, 1968.
- 91 - DUBOWITZ, L.M.S., DUBOWITZ, V. and GOLBERG, C. : Clinical assessment of gestational age in the newborn infant.
J. Pediat. 77 : 1-10, 1970.
- 92 - DUMONT, M. et THOULON, J.M. : Etude clinique et paraclinique de l'hypotrophie foetale.
Bull. Fédér. Soc. Gynec. Obstét. franç. 22 (N° 1 bis)
p. 5 à 62, 1970.
- 93 - DUMONT, M. et THOULON, J.M. : A propos de l'hypotrophie foetale.
J. Med. Lyon, 355-362, 1971 (5 mars)
- 94 - DUMONT, M., THOULON, J.M., NELKEN, S., COHEN, M. et LANSAC, J. :
Etude de quelques facteurs influençant la croissance du fœtus in utero.
Rev. Franç. Gynéc. 66 : 159-168, 1971.
- 95 - DUNN, H.G., CRICHTON, J.U., ROBERTSON, A.M. and TRAYNOR, M.E. :
Late prognosis in children of low birth weight.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
13 : 33-39, 1971.

- 96 - EAVES, C.L., NUTTAL, J.C., KLONOFF, H. and DUNN, H.G. :
Developmental test scores in children of low birth weight.
Pediatrics, 45 : 9-20, 1970.
- 97 - ENGEL, R. and BENSON, R.C. :
Estimate of conceptional age by evoked response activity.
Biol. Neonat. 12 : 201-213, 1968.
- 98 - ENGLESON, G., ROTH, G. and TORNBLOM, M. :
A follow-up study of dysmature infants.
Arch. Dis. Childh. 38 : 62-65, 1963.
- 99 - ERHARDT, C.L. and al. : Influence of weight and gestation on perinatal
and neonatal mortality by ethnic group.
Amer. J. Pub. Health, 54 : 1841-1855, 1964.
- 100 - ETIENNE, M. : Problèmes nutritionnels des enfants de petit poids de
naissance pour l'âge gestationnel.
Rev. Pediat. 6 : 519-528, 1970.
- 101 - FARR, V., MITCHELL, R.G., NELIGAN, G.A. and PARKIN, J.M. :
The definition of some external characteristics used in the
assessment of gestational age in the newborn infant.
Develop. Med. Child. Neurol. 8 : 507-511, 1966.
- 102 - FARR, V. : Estimation of gestational age by neurological assessment in
first week of life.
Arch. Dis. Childh. 43 : 353-357, 1968.
- 103 - FARR, V. and MITCHELL, R.G. : Estimation of gestational age in the
newborn infant.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103 : 380-383, 1969.
- 104 - FAU, M. : Le Prématuré
(Quelques éléments statistiques à propos de 742 observations).
Thèse LYON, 1970, N° 177.
- 105 - FINNSTROM, O. : Studies on maturity in newborn infants. I/ Birth weight,
crown-heel length, head circumference and skull diameters in
relation to gestational age.
Acta Paediat. Scand. 60 : 685-694, 1971.
- 106 - FINNSTROM, O. : Studies on maturity in newborn infants.
II/ External characteristics.
Acta Paediat. Scand. 61 : 24-32, 1972.
- 107 - FINNSTROM, O. ; Studies on maturity in newborn infants. VI/ Comparison
between different methods for maturity estimation.
Acta Paediat. Scand. 61 : 33-41, 1972.
- 108 - FIORI, R.M. and SCANLON, J.W. : Erythrocyte levels of 2-3 diphospho-
glycerate in the syndrome of fetal malnutrition.
Amer. J. Obstet. Gynec. 111 : 681-686, 1971.

- 109 - FRANCOIS, R., PICAUD, J.J., THOULON, J.M. et DUMONT, M. :
L'hypotrophie foetale. Etude clinique et paraclinique :
le nouveau-né à terme hypotrophique.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstét. franç. 22 (N° 1 bis) 63-69, 1970.
- 110 - FRIGOLETTO, F.D., TULLIS, J.M., REID, D.E. and HINMAN, J. :
Hypercoagulability in the dysmature syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec. 111 : 867-873, 1971.
- 111 - CAIRDNER, D. and PEARSON, J. :
A growth chart for premature and other infants.
Arch. Dis. Childh. 46 : 783-787, 1971.
- 112 - GARROW, J.S. and PIKE, M.C. :
The long term prognosis of severe infantile malnutrition.
Lancet, 1 : 1-4, 1967.
- 113 - GENTZ, J.C.H., WARRNER, R., PERSSON, B.E.H. and CORNBLATH, M. :
Intravenous glucose tolerance, plasma insulin, free fatty
acids and beta-hydroxybutyrate in underweight newborn infants.
Acta Paediat. Scand. 58 : 481-490, 1969.
- 114 - GHOSH, S. and DAGA, S. : Comparison of gestational age and weight as
standards of prematurity.
J. Pediat. 71 : 173-175, 1967.
- 115 - GRAHAM, G.G. : Effects of infantile malnutrition in growth.
Fed. Proc. 26 : 139-143, 1967.
- 116 - GRALL, F. : Le retard de développement intra-utérin.
Gaz. Méd. France 75 : 2763-2775, 1968.
- 117 - GRAZIANI, L.J., WEITZMAN, E.D. and VELASCO, M.S.A. : Neurologic matura-
tion and acoustic evoked responses in low birth weight infants.
Pediatrics, 41 : 483-494, 1968.
- 118 - GRIFFITHS, A.D. and BRYANT, G.M. : Assessment of effects of neonatal
hypoglycaemia (A study of 41 cases with matched controls).
Arch. Dis. Childh. 46 : 819-827, 1971.
- 119 - GRUENWALD, P. and CONNELL, J.N. : Chronic fetal distress due to placen-
tal insufficiency.
Obstet. and Gynec. 12 : 712-726, 1958.
- 120 - GRUENWALD, P. : Chronic fetal distress and placental insufficiency.
Biol. Neonat. 5 : 215-265, 1963.
- 121 - GRUENWALD, P. : Infants of low birth weight among 5.000 deliveries.
Pediatrics, 34 : 157-162, 1964.
- 122 - GRUENWALD, P. : The fetus in prolonged pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 89 : 503-509, 1964.
- 123 - GRUENWALD, P. : Terminology of infants of low birth weight.
Develop. Med. Child. Neurol. 7 : 578-580, 1965.

- 124 - GRUENWALD, P. : Growth of the human fetus. I/ Normal growth and its variation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94 : 1112-1119, 1966.
- 125 - GRUENWALD, P. : Influence of environmental factors on foetal growth in man.
Lancet, 1 : 1026-1028, 1967.
- 126 - GRUENWALD, P. : Growth and maturation of the foetus and its relationship to perinatal mortality. In perinatal problems, the second report of the perinatal mortality survey.
Edited by BUTLER et ALBERMAN, chapter 8 : 141-162.
Livingstone, Edinburgh and London, 1969.
- 127 - GRUENWALD, P. : Fetal malnutrition. In Fetal growth and development ; Part V : Abnormalities of fetal growth.
235-239, 1970. (Mc Graw Hill Book Company, New-York).
- 128 - HABBICK, B.F., Mc NEISH, A.S. and STEPHENSON, J.B.P. :
Diagnosis of ketotic hypoglycaemia of childhood.
Arch. Dis. Childh. 46 : 295-300, 1971.
- 129 - HANSEN, J.D.L., FREESEMAN, C., MOODIE, A.E. and EVANS, D.E. :
What does nutritional growth retardation imply ?
Pediatrics, 47 : 299-312, 1971.
- 130 - HARDING, P.G.R. : Chronic placental insufficiency (An experimental model)
Amer. J. Obstet. Gynec. 106 : 857-864, 1970.
- 131 - HAWORTH, J.C., DILLING, L. and YOUNOSZAI, M.K. : Relation to blood-glucose to hematocrit, birth weight, and other body measurements in normal and growth-retarded infants.
Lancet, 2 : 901-905, 1967.
- 132 - HELLMAN, L.M., KOBAYASHI, M., FILLISTI, L. and LAVENHAR, M. : Growth and development of the human fetus prior to the twentieth week of gestation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103 : 789-800, 1969.
- 133 - HENNEMAN, C.E., ANDERSON, G.V., TEJAVEJ, A., GROSS, H.A. and HEIMANN, M.L. :
Fetal maturation and amniotic fluid.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 : 302-307, 1970.
- 134 - HEPNER, R. and BOWEN, M. : The placenta and the fetus.
J.A.M.A. 172 : 427-432, 1960.
- 135 - HOCKEY, K.A. and HAWKS, D.V. : An analysis of birth weight and period of gestation in relation to mental deficiency with particular reference to "small for dates" babies.
J. Ment. Defic. Res. 11 : 169-184, 1967.
- 136 - HOSEMAN, H. : Schwangerschaftsdauer und Neugeborenenengewicht.
Arch. Gyn&k. 176 : 109, 1948 (non consulté).
- 137 - HUMBERT, J.R., ABELSON, H., HATHAWAY, W.E. and BATTAGLIA, F.C. :
Polycythemia in small for gestational age infants.
J. Pediat. 75 : 812-819, 1969.

- 138 - HUMBERT, J.R. and GOTLIN, R.W. : Growth hormone levels in normo-glycemic and hypoglycemic infants born small for gestational age. Pediatrics, 48 : 190-199, 1971.
- 139 - HUNTER, R.J. : Serum heat stable alkaline phosphatase : an index of placental function. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 1057-1069, 1969.
- 140 - JARMINEN, P.A., PANKAMAA, P. and KINNUNEN, O. : The full-term underdeveloped infant. Etudes Néonatales, 6 : 3-10, 1957.
- 141 - JORRING, K. : Maturity determination in the last trimester of pregnancy. Intern. J. Gynaec. Obstet. 8 : 58-61, 1970.
- 142 - KAELEBER, C.T. and PUGH, T.F. : Influence of intrauterine relations on the intelligence of twins. New Engl. J. Med. 280 : 1030-1034, 1969.
- 143 - KASER, O. : L'insuffisance du placenta et le retard de croissance foetale. Gynéc. Obstét. 66 : 271-281, 1967.
- 144 - KEITH BROWN, J. : The dystonic syndrome of the low birth weight baby. XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne) 13 : 53-58, 1971.
- 145 - KIRSCHBAUM, T.H. : Fetal hemoglobin content of cord blood determined by column chromatography. Amer. J. Obstet. Gynec. 84 : 1375-1381, 1962.
- 146 - KLOOSTERMAN, G.J. : On intrauterine growth. The significance of prenatal care. Intern. J. Gynaec. Obstet. 8 : 895-912, 1970.
- 147 - KOEHN, M. : Contribution à l'étude du pronostic foetal de l'hypertension. Thèse Paris, 1963, N° 782.
- 148 - KOENIGSBERGER, M.R. : Judgment of fetal age. I/ Neurologic Evaluation. Pediatric clinics of North America (The newborn I) 13 : 823-833, 1966.
- 149 - KUNNAS, M. : Gestation age and growth of premature infant. Ann. Paediat. Fenn. 6 : 103-111, 1960.
- 150 - LARROCHE, J.C. : Quelques aspects anatomiques du développement cérébral. Biol. Neonat. 4 : 126-153, 1962.
- 151 - LARROCHE, J.C. : Maturation cérébrale et hypodéveloppement pondéral du nouveau-né. J. Neurol. Sci. 5 : 39-59, 1967.
- 152 - LARROCHE, J.C. et MANOURY, M.T. : Développement pondéral des viscères pendant les trois derniers mois de la vie intra-utérine. Etude statistique. Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris) 343-350, 1970.

- 153 - LE DUNE, M.A. : Intravenous glucose tolerance and plasma insulin studies in Small-for-dates Infants.
Arch. Dis. Childh. 47 : 111-114, 1972.
- 154 - LEROY, B. et LEFORT, F. : A propos du poids et de la taille du nouveau-né à la naissance.
Rev. Franç. Gynéc. 66 : 391-396, 1971.
- 155 - LEWIN, D. : La croissance foetale au voisinage du terme.
Gynéc. Obstét. 66 : 67-73, 1967.
- 156 - LIND, T., PARKIN, F.M. and CHEYNE, G.A. : Biochemical and cytological changes in liquor amnii with advancing gestation.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 673-683, 1969.
- 157 - LOCARD, E. : La place des critères morphologiques dans le diagnostic de l'âge gestationnel
Thèse LYON, 1971, N° 2.
- 158 - LUBCHENCO, L.O., HANSMAN, C., DRESSLER, M. and BOYD, E. : Intra-uterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Pediatrics, 32 : 793-800, 1963.
- 159 - LUBCHENCO, L.O., HANSMAN, C. and BOYD, E. : Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks.
Pediatrics, 37 : 403-409, 1966.
- 160 - LUBCHENCO, L.O. : Assessment of gestational age and development at birth.
Pediatric Clinics of North America (Saunders company)
17 : 125-145, 1970.
- 161 - LUBCHENCO, L.O. and BARD, H. : Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age.
Pediatrics, 47 : 831-838, 1971.
- 162 - LUBCHENCO, L.O. : Low birth weight : late prognosis.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
13 : 47-53, 1971.
- 163 - LUCEY, J., HEWITT, J., FERREIRO, M. : "Small for dates" infants have lower average serum bilirubin concentrations than normal birth weight infants of similar weight.
Pediatrics, 40 : 1062 (abstract.), 1967.
- 164 - LUGO, G. and CASSADY, G. : Intrauterine growth retardation.
Clinicopathologic findings in 233 consecutive infants.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 : 615-622, 1971.
- 165 - Mac LEAN, F. and USHER, R. : Measurements of live born foetal malnutrition infants compare with similar gestation, and with similar birth weight, normal controls.
Biol. Neonat. 16 : 215-221, 1970.
- 166 - MAGNIN, P. et coll. : Table ronde sur le diagnostic de l'âge foetal in utero.
Cah. Med. Lyon. 47 : 289-315, 1971.

- 167 - MALARRIVE, J. : Le devenir immédiat et lointain des nouveau-nés débiles congénitaux.
Thèse Bordeaux. 1963, N° 115.
- 168 - MARTIN, C.L. et CUISINIER, J.C. : La maladie hypoglycémique du nouveau-né secondaire à la malnutrition foetale.
Ann. Pediat. 41 : 631-636, 1965.
- 169 - MICHAELIS, R., SCHULTE, F. and NOLTE, R. :
Motor behavior of small for gestational newborn infants.
J. Pediat. 76 : 208-213, 1970.
- 170 - MILLER, H.C. and HASSANEIN, K. : Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants.
Pediatrics, 48 : 511-522, 1971.
- 171 - MINKOWSKI, A., COUCHARD, M., AMIEL, C. et DREYFUS-BRISAC, C. : Perturbations métaboliques et neuro-électrographiques, chez les nouveau-nés hypotrophiques ("dysmatures").
Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris) 174 (résumé), 1966.
- 172 - MINKOWSKI, A. : Le retard de croissance intra-utérin.
Entretiens de Bichat, 169-176, 1967.
- 173 - MINKOWSKI, A. et LARDINOIS, R. : Détermination post-natale de l'âge gestationnel : âges clinique, osseux, biologique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris) 337-341, 1970.
- 174 - MONCKEBERG, F., DONOSO, G., OXMAN, S., PAK, N. and MENEGHELLO, J. :
Human growth hormone in infant malnutrition.
Pediatrics, 31 : 58-64, 1963.
- 175 - MURPHY, P.J. : The estimation of fetal maturity with retarded intra-uterine growth.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 1070-1074, 1969.
- 176 - NAEYE, R.L. : Cardiovascular abnormalities in infants malnourished before birth.
Biol. Neonat. 8 : 104-113, 1965.
- 177 - NAEYE, R.L. : Malnutrition. Probable cause of fetal growth retardation.
Arch. Path. 79 : 284-291, 1965.
- 178 - NAEYE, R.L., BENIRSCHKE, K., HAGSTROM, J.N.C. and MARCUS, C.C. :
Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn birth weight data.
Pediatrics, 37 : 409-416, 1966.
- 179 - NAEYE, R.L. and KELLY, J. : Judgment of fetal age.
III/ The pathologist's evaluation.
Pediatric Clinics of North America, The Newborn I.
13 : 849-862, 1966.

- 180 - NAEYE, R.L. : Abnormalities in infants of mothers with toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 95 : 276-283, 1966.
- 181 - NAEYE, R.L., DIENER, M.M. and DELLINGER, W.S. : Urban poverty : Effects of prenatal nutrition.
Science, 166 : 1026, 1969.
- 182 - NARBOUTON, R., MICHELIN, I.M., ALISON, F. et ROSSIER, A. : Les enfants de faible poids de naissance nés à terme ou près du terme.
Ann. Pédiat. 37 : 197-200, 1961.
- 183 - NELIGAN, G.A., ROBSON, E. and WATSON, J. : Hypoglycaemia in the newborn. A sequel of intrauterine malnutrition.
Lancet, 1 : 1282-1284, 1963.
- 184 - NELIGAN, G.A. : The clinical effect of being "light for dates".
Proc. R. Soc. Med. 60 : 881-883, 1967.
- 185 - NITZAN, M. and GROFFMAN, H. : Hepatic gluconeogenesis and lipogenesis in experimental intrauterine growth retardation in the rat.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 : 623-627, 1971.
- 186 - NIVELON, J.L., BADINAND, P., FAU, M., COTTE, M.F., RUITTON-UGLIENGO, P. et BETHENOD, M. : Hyperglycémie néo-natale transitoire et idiopathique (Observation avec étude de l'insuline plasmatique).
Pédiatrie, 25 : 887-899, 1970.
- 187 - NOLTE, R., SCHULTE, F.J., MICHAELIS, R., WEISSE, U. and GRUSON, R. : Bioelectric brain maturation in small for date infants.
Develop. Med. Child. Neurol. 11 : 83-93, 1969.
- 188 - NORTH, A.F. : Small for dates neonates. I/ Maternal, gestational and neonatal characteristics.
Pediatrics, 38 : 1013-1019, 1966.
- 189 - OH, W., RABOR, I.F. and METCOFF, J. : Benefit of early versus late feeding of intrauterine fetally malnourished (I.U.M.) infants.
J. Pediat. 72 : 579-580, 1968.
- 190 - OSOFSKY, H.J. : Antenatal malnutrition : its relationship to subsequent infant and child development.
Amer. J. Obstet. Gynec. 105 : 1150-1159, 1969.
- 191 - OUNSTED, M. : Unconstrained foetal growth in man (A preliminary note).
Develop. Med. Child. Neurol. 8 : 3-8, 1966.
- 192 - OUNSTED, M. and OUNSTED, C. : Maternal regulation of intrauterine growth.
Nature, 212 : 995-997, 1966.
- 193 - OUNSTED, M. : Fetal growth and mental ability.
Develop. Med. Child. Neurol. 12 : 222-231, 1970.
- 194 - PAGE, E.W. : Human fetal nutrition and growth.
Amer. J. Obstet. Gynec. 104 : 378-387, 1969.

- 195 - PAGE, E.W. : Pathogenesis and prophylaxis of low birth weights.
Clin. Obstet. Gynec. 13 : 79-86, 1970.
- 196 - PAPADATOS, C., PAPAEOANGELOU, G.J., ALEXIOU, D. and MENDRIS, J. :
Serum immunoglobulin G levels in small for dates newborn
babies.
Arch. Dis. Childh. 45 : 570-572, 1970.
- 197 - PARMELEE, A.H., STERN, E., CHERVIN, G. and MINKOWSKI, A. :
Gestational age and size of premature infants.
Biol. Neonat. 6 : 309-323, 1964.
- 198 - PARMELEE, A.H. and SCHULTE, F.J.
Developmental testing of preterm and small for date infants.
Pediatrics, 45 : 21-28, 1970.
- 199 - PETRUSSA, I. : Accrescimento intrauterino e accrescimento neo-natale.
Neonati singoli di basso peso alla nascita.
Minerva Pediat. 21 : 1566-1571, 1969.
- 200 - PETRUSSA, I. : Accrescimento intrauterino e accrescimento neonatale.
Neonati gemelli di basso peso alla nascita.
Minerva Pediat. 21 : 2275-2278, 1969.
- 201 - PICK, W.P. : Malnutrition of the newborn secondary to placental abnor-
malities.
New Engl. J. Med. 250 : 905-907, 1954.
- 202 - PICK, N. : The malnourished newborn.
Pediatrics, 33 : 1000-1001, 1964.
- 203 - PINAUD, M.F. : Le retard de croissance intra-utérin.
Thèse PARIS, 1967, N° 769.
- 204 - PITKIN, R.M. : Prenatal estimation of fetal maturity.
Intern. J. Gynaec. Obstet. 7 : 199-206, 1969.
- 205 - PONTONNIER, G., GUILHEM, A. et MANSAT, A. : Production expérimentale
d'une hypotrophie foetale par action de l'oxygène hyperbare
sur la lapine gravide.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstét. 22 : (1 bis) 128-149, 1970.
- 206 - PRADER, A., TANNER, J.M. and von HARNACK, G.A. : Catch up growth illness
or starvation (An example of developmental canalization in
man).
J. Pediat. 62 : 646-659, 1963.
- 207 - RABAL, F. : A propos de 94 observations d'hypotrophie foetale.
Thèse LYON, 1966, N° 8.
- 208 - RABOR, I., OH, W., WU, P., METCOFF, J., VAUGHN, M. and GABLER, M. :
The effects of early and late feeding of intrauterine
fetally malnourished infants.
Pediatrics, 42 : 261-269, 1968.

- 209 - RAHIMTOOLA, R., MIR, S. and BALOCH, S. : Low birth weight, the "small for date" syndrome and perinatal mortality in a low family income group.
Acta Paediat. Scand. 57 : 534-536, 1968.
- 210 - RAWLINGS, E.E. and MOORE, B.A. : The accuracy of methods of calculating the expected date of delivery for use in the diagnosis of post-maturity.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106 : 676-679, 1970.
- 211 - RAWLINGS, G. REYNOLDS, E.O.R., STEWART, A. and STRANG, L.B. :
Changing prognosis for infants of very low birth weight.
Lancet, 1 : 516-519, 1971.
- 212 - ROBINSON, N.M. and ROBINSON, H.B. : A follow up ^{tu}~~study~~ of children of low birth weight and control children at school age.
Pediatrics, 35 : 425-433, 1965.
- 213 - ROBINSON, R.T. : Assessment of gestational age by neurological examination.
Arch. Dis. Childh. 41 : 437-447, 1966.
- 214 - ROSA, F.W. : The international prevalence of fetal undernutrition.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
1 : 151-156, 1971.
- 215 - ROSSIER, A. : Les nanismes congénitaux.
Médecine Infantile, 70 : 17-23, 1963.
- 216 - ROSSIER, A. et PINAUD, M.F. : Le retard de croissance intra-utérin.
Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris)
243-250, 1966.
- 217 - ROSSIER, A. et PINAUD, M.F. : Le nanisme intra-utérin idiopathique.
Ann. Pédiat. Sem. Hôp. 43 : 635-640, 1967.
- 218 - ROSSIER, A. : Le Prématuré.
En particulier Ch. 1, 14 et 18.
Baillière et Cie Edit. Paris, 1971.
- 219 - ROUSSEAU, P., RIHM, G., WOLFF, F., HOUYET, P.H., KELLER, B. et MULLER, P.
Retard de croissance intra-utérine : étude de quelques facteurs par la combinaison du poids de naissance et de l'âge gestationnel.
Rev. Franç. Gynec. 66 : 31-36, 1971.
- 220 - RUMBOLZ, W.L. and Mc GOOGAN, L.S. : Placental insufficiency and the small undernourished full-term infant.
Obstet. and Gynec. 1 : 294-301, 1953.
- 221 - RUPPERT, E.S. and JOHNSON, E.W. : Motor nerve conduction velocities in low birth weight infants.
Pediatrics, 42 : 255-260, 1968.
- 222 - RUSSEL, J.G.B. : Radiological assessment of fetal maturity.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 208-219, 1969.

- 223 - SAINT-ANNE DARGASSIES, S. : Le nouveau-né à terme : aspect neurologique.
Biol. Neonat. 4 : 174-200, 1962.
- 224 - SAINT-ANNE DARGASSIES, S. : Détermination neurologique de l'âge foetal
néo-natal.
Journées Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion, Paris)
311-326, 1970.
- 225 - SATGE, P., MATTEI, J.F. et DAN, V. : Avenir somatique des enfants
atteints de kwashiorkor.
Ann. Pédiat. Sem. Hôp. 17 : 368-381, 1970.
- 226 - SATGE, P., BETHENOD, M., NARBOUTON, R., CRUMIERE, C., BOURGEOIS, J.,
FAU, M. et GENOUD, J. : L'avenir du retard de croissance
intra-utérin.
XXXIIIe Congrès des Pédiatres de langue française, Grenoble,
Septembre 1972 (à paraître), 115-181.
- 227 - SAUZAY, F. : Etude d'un score de maturité foetale (à propos de 126 cas).
Thèse LYON, 1971, N° 134.
- 228 - SCHLESINGER, E.R. and ALLAWAY, N. : The combined effect of birth weight
and length of gestation on neonatal mortality.
Pediatrics, 15 : 698-704, 1955.
- 229 - SCHRODER, R. and BRANDT, I. : A longitudinal study of mental and motor
development of preterm infants in comparison to full term
infants in the first eighteen month life.
XIIIe Congrès International de Pédiatrie (Vienne)
13 : 59-65, 1971.
- 230 - SCHULTE, F.J., MICHAELIS, R., LINKE, I. and NOLTE, R. : Motor nerve
conduction velocity in term, preterm and small for dates
newborn infants.
Pediatrics, 42 : 17-26, 1968.
- 231 - SCHULTE, F.J., SCHREMPF, G. and HINZE, G. : Maternal toxemia, fetal
malnutrition, and motor behavior of the newborn.
Pediatrics, 48 : 871-882, 1971.
- 232 - SCOTT, K.E. and USHER, R. : Epiphyseal development in fetal malnutrition
syndrome.
New Engl. J. Med. 270 : 822-824, 1964.
- 233 - SCOTT, K.E., and USHER, R. : Fetal malnutrition : its incidence, causes
and effects.
Amer.J. Obstet. Gynec. 94 : 951-963, 1966.
- 234 - SENTERRE, J. and KARLBERG, P. : Respiratory quotient and metabolic rate
in normal full-term and small-for-dates newborn infants.
Acta Paediat. Scand. 59 : 653-658, 1970.
- 235 - SILVERMAN, W.A. and SINCLAIR, J.C. : Infants of low birth weight.
New Engl. J. Med. 274 : 448-450, 1966.

- 236 - SINCLAIR, J.C. and SILVERMAN, W.A. : Intrauterine growth in active tissue mass of the human fetus, with particular reference to the undergrown baby.
Pediatrics, 38 : 48-62, 1966.
- 237 - SINCLAIR, J.C. and COLDIRON, J.S. : Low birth weight and post-natal physical development.
Develop. Med. Child. Neurol. 11 : 314-329, 1969.
- 238 - SJOSTEDT, S., ENGLESON, G. and ROTH, G. : Dysmaturity.
Arch. Dis. Childh. 33 : 123-130, 1958.
- 239 - SMITH, C.A. : Prenatal and neonatal nutrition.
Pediatrics, 30 : 145-156, 1962.
- 240 - SODERLING, B. : Pseudoprematurity.
Acta Paediat. Scand. 42 : 520-525, 1953.
- 241 - STEINER, M. and POMERANCE, W. : Studies on Prematurity.
II/ Influence of fetal maturity on fatality rate.
Pediatrics, 6 : 872-877, 1950.
- 242 - STERKY, G. : Swedish standard curves for intrauterine growth.
Pediatrics, 46 : 7-8, 1970.
- 243 - STERN, L., SOURKES, T.L. and RAIHA, N. : The role of adrenal medulla in the hypoglycemia of foetal malnutrition.
Biol. Neonat. 11 : 129-136, 1967.
- 244 - STIMMLER, L. : Infants who are small for gestational age.
Proc. Roy. Soc. Med. 63 : 500-501, 1970.
- 245 - STOCH, M.B. and SMYTHE, P.M. : Does undernutrition during infancy inhibit brain growth and subsequent intellectual development ?
Arch. Dis. Childh. 38 : 546-552, 1963.
- 246 - STREETER, G.L. : Weight, sitting height, head size, foot length, and menstrual age of the human embryo.
Contrib. Embryol. 11 : 143-170, 1970.
- 247 - SZALAY, G.C. : Intrauterine growth retardation versus Silver's syndrome.
J. Pediat. 63 : 234-240, 1964.
- 248 - TANNER, J.M. and THOMSON, A.M. : Standards of birth weight at gestation periods from 32 to 42 weeks, allowing for maternal height and weight.
Arch. Dis. Childh. 45 : 566-569, 1970.
- 249 - TANNER, J.M. : Standards for birth weight or intrauterine growth.
Pediatrics, 46 : 1-6, 1970.
- 250 - THOMSON, A.M., BILLEWICZ, W.Z. and HYTTEN, F.E. :
The assessment of fetal growth.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75 : 903-916, 1968.

- 251 - THOMSON, A.M., BILLEWICZ, W.Z. and HYTTEN, F.E. : The weight of the placenta in relation to birth weight.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 : 865-872, 1969.
- 252 - THOMSON, A.M. : Nutrition, growth and mental development.
The evaluation of human growth patterns.
Amer. J. Dis. Child. 120 : 398-403, 1970.
- 253 - THOULON, J.M. : Appréciation de l'âge foetal en cas de retard de croissance intra-utérin.
Cah. Med. Lyon. 47 : 309-314, 1971.
- 254 - TSANG, R.C. and OH, W. : Neonatal hypocalcemia in low birth weight infants.
Pediatrics, 45 : 773-781, 1970.
- 255 - TSANG, R.C. : Serum magnesium levels in low birth weight infants.
Amer. J. Dis. Child. 120 : 40-48, 1970.
- 256 - TURNER, G. : Recognition of intrauterine growth retardation by considering comparative birth weights.
Lancet, 2 : 1123-1124, 1971.
- 257 - USHER, R., Mc LEAN, F. and SCOTT, K.E. : Judgment of fetal age.
II/ Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment.
Pediatric Clinics of North America, The Newborn I.
13 : 835-848, 1966.
- 258 - USHER, R. and Mc LEAN, F. : Intrauterine growth of liveborn caucasian infants at sea level : standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 42 weeks of gestation.
J. Pediat. 74 : 901-910, 1969.
- 259 - VAHLQUIST, B., ENGSNER, G. and SJOGREN, I. : Malnutrition and size of the cerebral ventricles (Echoencephalographic studies in infants and young children ; preliminary communication).
Acta Paediat. 60 : 533-539, 1971.
- 260 - VERGER, P. et MALARRIVE, J. : Les débiles congénitaux.
Devenir immédiat et lointain.
Pédiatrie, 19 : 543-552, 1964.
- 261 - WAGNER, M.G. : Observations on the newborn dysmature infant and his development during the first 9 months.
J. Pediat. 63 : 335-338, 1963.
- 262 - WAGNER, M.G. : An epidemiologic analysis of smdysmaturity.
Biol. Neonat. 6 : 164-172, 1964.
- 263 - WALKER, J. : "The small for dates baby".
Proc. R. Soc. Med. 60 : 877-879, 1967.
- 264 - WARKANY, J. MONROE, B.B. and SUTHERLAND, B. Intrauterine growth retardation.
Amer. J. Dis. Child. 102 : 249-279, 1961.



- 265 - WIENER, G., RIDER, R.V., OPPEL, W.C., FISCHER, L.K. and HARPER, P.A.
Correlates of low birth weight status at six to seven
years of age.
Pediatrics, 35 : 434-444, 1965.
- 266 - WIENER, G., RIDER, R.V., OPPEL, W.C. and HARPER, P.A.: Correlates
of low birth weight. Psychological status at eight to
ten years of age.
Pediat. Res. 2 : 110-118, 1968.
- 267 - WIENER, G. : The relationship of birth weight and length of gestation
to intellectual development at ages 8 to 10 years.
J. Pediat. 76 : 694-699, 1970.
- 268 - WIGGLESWORTH, J.S. : Foetal growth retardation.
Brit. Med. J. 22 : 13-15, 1966.
- 269 - WIGGLESWORTH, J.S. : Pathological and experimental aspects of foetal
growth retardation.
Proc. R. Soc. Med. 60 : 879-881, 1967.
- 270 - WIGGLESWORTH, J.S. : Disorders of fetal growth.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75 : 1234-1236, 1968.
- 271 - WILSON, M.G., MEYERS, H.I. and PETERS, A.H. : Post-natal bone growth
of infants with fetal growth retardation.
Pediatrics, 40 : 213-223, 1967.
- 272 - WINICK, M. : Cellular growth of human placenta.
III/ Intrauterine growth failure.
J. Pediat. 71 : 390-395, 1967.
- 273 - WINICK, M. : Changes in nucleic acid and protein content of the human
brain during growth.
Pediat. Res. 2 : 352-355, 1968.
- 274 - WINICK, M. and ROSSO, P. : Head circumference and cellular growth of
the brain in normal and marasmic children.
J. Pediat. 74 : 774-778, 1969.
- 275 - WINICK, M. : Malnutrition and brain development.
J. Pediat. 74 : 667-679, 1969.
- 276 - WINICK, M. and ROSSO, P. : The effect of severe early malnutrition on
cellular growth of the human brain.
Pediat. Res. 3 : 181-184, 1969.
- 277 - WINICK, M. : Cellular growth of the fetus and placenta. In Fetal growth
and development, Part I : Placental and fetal growth.
3 : 19-27.
Mc Graw Hill Book Company, New York, 1970.
- 278 - WINICK, M. : Cellular growth in intrauterine malnutrition.
Pediatric Clinics of North America, 17 : 69-78, 1970.

- 279 - WINICK, M. : Nutrition, growth and development. Biological correlations.
Amer. J. Dis. Child. 120 : 416-418, 1970.
- 280 - YERUSHALMY, J. : Mother's cigarette smoking and survival of infant.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88 : 505-518, 1964.
- 281 - YERUSHALMY, J., BERG van den, B.J., ERHARDT, C.L. and JACOBZINER, H.
Birth weight and gestation as indices of "immaturity".
(Neonatal mortality and congenital anomalies of the "immature").
Amer. J. Dis. Child. 109 : 43-57, 1965.
- 282 - YERUSHALMY, J. : The classification of newborn infants by birth weight
and gestational age.
J. Pediat. 71 : 164-172, 1967.
- 283 - YEUNG, C.Y. and HOBBS, J.R. : Serum gamma-G globulin levels in normal, pre-
mature, post-mature and "small for dates" newborn babies.
Lancet, 1 : 1167-1170, 1968.
- 284 - YLPPÖ, A.: Das wachstum der frühgeborenen von der geburt bis zum
schulalter.
Ztschr. J. Kinderh. 24 : 11, 1919 (non consulté).
- 285 - YOUNGSZAI, M.K. and HAWORTH, J.C. : Placental dimensions and relations
in preterm, term and growth retarded infants.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103 : 265-271, 1969.
- 286 - ZAMENHOF, S., MARTHENS van E. and MARGOLIS, F.L. : D.N.A. (cell number)
and protein in neonatal brain : alteration by maternal dietary
protein restriction.
Science, 160 : 3825-3826, 1968.
- 287 - ZAMENHOF, S., GRAVEL, L. and MARTHENS van E. : Study of possible corre-
lations between prenatal brain development and placental
weight.
Biol. Neonat. 18 : 140-145, 1971.
- 288 - Expert Committee on Maternal and Child Health : Public health aspects
of low birth weight.
W.H.O. Tech. Rep. Ser. 217 : 1, 1961.
- 289 - Nomenclature for duration of gestation, birth weight and intrauterine
growth.
American Academy of Pediatrics committee on fetus and newborn.
Pediatrics, 39 : 935-939, 1967.

=====

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE : GENERALITES - DONNEES DE LA LITTERATURE</u>	
<u>GENERALITES</u>	3
I - Historique	3
II - <u>Critères de sélection du dysmature</u>	3
A - L'établissement des courbes de croissance intra-utérine	3
1 - Le poids de naissance : critère d'âge gestationnel ?	9
2 - L'utilité des courbes de développement intra-utérin ?	11
B - Détermination de l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin	23
Détermination prénatale	23
Détermination post-natale	27
III - <u>Etiologie de la dysmaturité limitée aux retards de croissance intra-utérins</u>	39
A - Différentes causes de retard de croissance intra-utérin	39
B - Fréquence	52
C - Aspect clinique de l'enfant malnutri	54
IV - <u>Pathologie néo-natale de l'enfant malnutri</u>	56
A - Mortalité, morbidité et malformations congénitales	56
B - Troubles métaboliques néo-nataux	65

<u>DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES</u>	74
I - <u>Croissance foetale et développement cérébral</u>	74
A - Etudes expérimentales animales	74
B - Constatations faites chez l'homme	80
II - <u>Corrélations avec la malnutrition post-natale humaine</u>	86
A - Lésions organiques constatées après malnutrition post-natale	86
B - Retentissement somatique et intellectuel	88
III - Commentaires.	97
<u>AVENIR DE L'ENFANT MALNUTRI IN UTERO</u>	100
I - Les naissances "uniques"	100
A - Devenir somatique	100
B - Devenir intellectuel	115
II - Les naissances multiples	133
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE</u>	
I - Caractéristiques de notre échantillon	141
II - Mortalité et retard de croissance intra-utérin	151
III - <u>Pronostic somatique des naissances "uniques"</u>	155
1 - Taille	155
2 - Vitesse de croissance	159
3 - Périmètre crânien	162
4 - Poids	164
5 - Age osseux	168
IV - <u>Pronostic somatique des naissances multiples</u>	171
A - Critères de sélection et présentation de notre groupe	171
B - Développement somatique (taille, périmètre crânien, poids, âge osseux)	172

V - <u>Etude du développement psycho-moteur et affectif</u>	174
A - Conditions d'examen	174
B - Résultats obtenus	175
VI - <u>Conclusions - Applications pratiques</u>	180
1 - Obstétricales	180
2 - Pédiatriques	181
3 - Pronostic de la malnutrition	183
 <u>CONCLUSIONS</u>	 187
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 189

=====

